



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde



Mestrado Integrado em Medicina

**CEFALEIAS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA:
A Enxaqueca Migranosa e a Cefaleia do Tipo-Tensão**

Magda Filipa Monteiro Rodrigues

Covilhã, 2008



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



**CEFALEIAS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA:
A Enxaqueca Migranosa e a Cefaleia do Tipo-Tensão**

Magda Filipa Monteiro Rodrigues

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina

Mestrado Integrado em Medicina

Orientadora: Prof. Dra. Maria Luiza Constante Rosado

Covilhã, 2008

Agradecimentos

Quero expressar aqui os meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que, directa ou indirectamente, contribuíram para a concretização desta Dissertação de Mestrado, especialmente à minha orientadora, a Professora Doutora Luisa Rozado.

À minha família, pela compreensão e apoio incondicionais em momentos cruciais.

Ao Emanuel por ser amigo, mas acima de tudo um bom companheiro.

O meu Bem - Haja a todos!

Resumo

O aumento gradual das cefaleias na população infanto-juvenil tem vindo a ser demonstrado em estudos transversais, facto que justifica o interesse crescente por esta condição neurológica. Também a OMS preconiza que a Cefaleia, nos dias de hoje, constitui-se como uma das situações mais comuns em Neurologia, assumindo por vezes um carácter crónico, que se equipara a qualquer doença crónica associada a dor. Nesta dissertação de mestrado pretende-se abordar a temática de forma integrada, reunindo conceitos validados e actualizados, mediante o estado da arte actual da Medicina, nesta área. Para tal, parte-se de uma contextualização/ enquadramento teórico, que foca alguns aspectos históricos das cefaleias, dados epidemiológicos da incidência e prevalência dos principais tipos de cefaleia- a Enxaqueca Migranosa (EMi) e a Cefaleia do Tipo-Tensão (CTT)-, principais dificuldades diagnósticas existentes, importância das alterações trazidas pela ICHD-II; peculiaridades da doença nesta população relativamente à pessoa adulta, bem como se faz uma incursão por aspectos sociais e psicológicos. Estudos de prevalência mostram que entre os 7 e os 15 anos a EMi ocorre em 4 a 11% em ambos os sexos, variando, na infância e adolescência de 3,3% a 17% no género feminino e de 2,7% a 12,2% no género masculino. Relativamente à CTT, menos estudada, estima-se que a sua prevalência se situe entre 11% a 72%. São seguidamente descritos os objectivos do trabalho e a metodologia utilizada. O quadro conceptual que orientou a pesquisa bibliográfica subdivide-se, sumariamente, nas vertentes clínica – da anamnese ao diagnóstico diferencial-; aspectos psicológicos, comorbilidades e qualidade de vida; terapêutica – aspectos do tratamento farmacológico - ; novas abordagens no tratamento não-farmacológico, incidindo sobre a Terapia Cognitivo-Comportamental e dados recentes promissores sobre a Acupuntura em crianças. É, ainda, abordado o efeito placebo, factor relevante a ser considerado e com implicações nos resultados terapêuticos. Por fim, mostram-se evidências do prognóstico desta doença, mediante o tipo de cefaleia, e perspectivam-se, em jeito de conclusão, algumas considerações para resultados futuros e as áreas em que a investigação tem ainda passos a dar.

PALAVRAS-CHAVE: “cefaleias em crianças e adolescentes”, “enxaqueca migranosa”, “cefaleia do tipo-tensão”, “alterações psicológicas” e “comorbilidades psiquiátricas”.

Abstract

The gradual increase of headaches in children and young people has been shown through cross studies, which has raised a growing interest by this neurological condition. According to WHO, headaches have become one of the most common disorders in Neurology, nowadays. Most of the times they are compared to some chronic diseases associated to pain. In this Masters Thesis we wish to approach to topic altogether with other symptoms, gathering updated and valid concepts as well as knowledge in modern medicine.

In order to be well succeeded we begin by providing a theoretical frame, putting into context some data about headaches' historical features, epidemiological incidence and prevalence of the main types of headaches like migraine, tension-type headache, main problems in managing diagnosis, most important changes brought by ICHD-II, particular characteristics of the disease in adults besides considering social and psychological aspects as well.

Prevalence studies show that among 4% to 11% of 7 to 15 year-old-boys and girls suffer from migraine. During childhood and adolescence, girls' average is between 3,3% to 17%, while boys are between 2,7% to 12,2%.

Concerning tension-type headache, which is less studied, we believe that its prevalence is among 11% to 72%. The goals and methodology used in this essay will follow thoroughly. The conceptive chart, which is the basis of bibliographic research, is summarily divided on a clinic approach – from anamneses to diagnosis and management; psychological features, comorbidities and life quality; pharmacological therapy; new non-pharmacological therapy, based upon psychological behaviourist therapies and recent well-succeeded data about acupuncture treatment on children. Besides that we also focus the placebo which is a relevant element to take into account and with strong influence on therapy results.

Finally yet importantly, we show some prognosis facts of this disease, according the type of headache and we can draw some conclusions to future results and the areas where research should be taken into account.

KEY-WORDS: *“headaches in children and adolescents”, “migraine”, “tension-type headache”, “psychological impairment” and “psychiatric comorbidities”.*

Índice Geral

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice Geral	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Lista de Siglas	ix
1.Introdução e Enquadramento.....	1
2.Objectivos e Metodologia	9
2.1 Objectivos.....	9
2.2 Metodologia.....	9
3. História Clínica da Criança com Cefaleia	11
3.1 Anamnese.....	11
3.2 Exame Objectivo.....	18
3.3 Aspectos Epidemiológicos, Socioeconómicos e Clínicos das Cefaleias em Crianças pré-púberes	23
4.Enxaqueca Migranosa (EMi)	31
4.1 Aspectos Genéticos / Fisiopatologia.....	31
4.2 Diagnóstico / Diagnóstico Diferencial / Peculiaridades.....	37

5. Cefaleia do Tipo-Tensão (CTT)	43
5.1 Fisiopatologia / Aspectos genéticos	43
5.2 Diagnóstico / Diagnóstico Diferencial / Peculiaridades	44
6. Critérios para Estudo Imagiológico das Cefaleias	46
7. Aspectos Psicológicos, Comorbilidades e Qualidade de Vida.....	50
8. Aspectos da Terapêutica Farmacológica das Cefaleias.....	54
8.1 Enxaqueca Migranosa.....	54
8.1.1 Terapêutica de fase aguda	55
8.1.2 Terapêutica profilática	58
8.1.3 “Status migranoso”	61
8.2 Cefaleia do Tipo-Tensão.....	62
9. Efeito Placebo nas Crianças e Adolescentes	64
10. Novas Abordagens Terapêuticas Não-Farmacológicas	66
10.1 Terapia Cognitivo-Comportamental	66
10.2 Acupuntura.....	69
11. Prognóstico das Crianças com Cefaleia	72
12. Conclusões e perspectivas futuras	75
13. Bibliografia	79-86

Índice de Figuras

Figura 1 – Exemplos de Escalas Visuais Analógicas de Wong-Baker e correspondência com Escalas numéricas.....	15
Figura 2 – Algoritmo de cefaleia recorrente com exame neurológico normal em crianças e adolescentes.....	22
Figura 3 – Patofisiologia da Migrânea.....	35

Índice de Tabelas

Tabela 1- Questões-chave no inquérito realizado a crianças com cefaleias	12
Tabela 2 - Os cinco padrões temporais da cefaleia em crianças	13
Tabela 3 - Critérios diagnósticos da ICHD-II para a EMi com e sem aura	39
Tabela 4 - Critérios diagnósticos da ICHD-II para Migrânea Hemiplégica Familiar	40
Tabela 5 - Critérios diagnósticos da ICHD-II para os Vômitos Cíclicos	41
Tabela 6 - Critérios diagnósticos da ICHD-II para a Migrânea Abdominal	42
Tabela 7 - Critérios diagnósticos da ICHD-II para a cefaleia do Tipo-Tensão	44
Tabela 8 - Sinais de alerta no diagnóstico de cefaleia secundária	48
Tabela 9 - Critérios da ACR-2007 para as diferentes apresentações clínicas da cefaleia	49
Tabela 10 - Principais fármacos utilizados na profilaxia da EMi em crianças e adolescentes	59
Tabela 11 - Programa de estratégias bio-comportamentais para crianças e adolescentes com EMi.....	69

Lista de Siglas

AAN – *American Association of Neurology*

ACR – *American College of Radiology*

ADT- Antidepressivos Tricíclicos

AINE – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

ANGIO-RMN – Angiografia por Ressonância Magnética

ANGIO-TC- Angiografia por Tomografia Computorizada

APA – *American Psychiatric Association*

ATM – Articulação Temporo-Mandibular

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BB- β -Bloqueadores

BBC – Bloqueadores dos Canais de Cálcio

BC – Bradicinina

CADASIL- *Cerebral Autosomic Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*

CCD – Cefaleia Crônica Diária

CTT – Cefaleia do Tipo-Tensão

CTTC – Cefaleia do Tipo-Tensão Crônica

CTTE- Cefaleia Tipo-Tensão Episódica

DAL – Depressão Alastrante de Leão

DHE – Dihidroergotamina

EAV – Escala Analógica Visual

ECD – Exames Complementares de Diagnóstico

EEG- ElectroEncefaloGramma

EMi – Enxaqueca Migranosa

EO – Exame Objectivo

FC – Frequência Cardíaca

FDA – *Federal Drugs and Administration*

HIC – Hipertensão Intracraniana

ICHD – *Internatinal Classification of Headache Disease*

IHS – *International Headache Society*

IV – Intravenoso

MAV – Malformação Arterio-Venosa

MHF – Migrânea Hemiplégica Familiar

NMDA – N-metil- D- Aspartato
NO – Óxido nítrico
OMS – Organização Mundial de Saúde
PA – Pressão Arterial
PET – *Positive Emission Positron*
PL – Punção Lombar
PTT – Púrpura Trombocitopénica Trombótica
RMN – Ressonância Magnética
RMN-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica
SNC – Sistema Nervoso Central
SPECT - *Single Photon-Emission Computed Tomography*
TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental
TC-CE - Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica
TCE - Traumatismo Crânio-Encefálico
TV – Televisão
VBP – Vertigem Benigna Paroxística

1.Introdução e Enquadramento

Foi em meados do ano 3000 A.C. que a cefaleia, segundo a OMS, uma das doenças neurológicas mais comuns na população mundial, chegando a atingir em alguns casos um carácter crónico, foi primeiramente descrita (Arruda & Guidetti, 2007).

Viria a ser, milhares de anos mais tarde, no século XX, motivo de profícua investigação, sendo as últimas duas décadas responsáveis pelo aprofundamento da epidemiologia das cefaleias ditas primárias.

No entanto, é na área da Neuropediatria que os avanços se têm sentido em maior grau.

Estudos científicos recentes debruçaram-se no aprofundamento do conhecimento de outros factores para além da epidemiologia e definiram aspectos clínicos, critérios diagnósticos e terapêuticos, socorrendo-se das ciências básicas, da genética e da neurofisiologia.

Aspectos relacionados com as comorbilidades associadas às cefaleias e a qualidade de vida em crianças são, também, motivo de ampla investigação científica actualmente.

A cefaleia representa uma das principais causas de referenciação de crianças e adolescentes em Neurologia Pediátrica e é a dor mais comumente referida na Infância, precedida pelas dores abdominais e musculoesqueléticas (Kristjandottir,1997; Groholt *et al.*,2003; Petersen *et al.*, 2003; Moore & Shevell, 2004). Não menos importante que a dor da criança é a preocupação e o estado de ansiedade manifestadas pelos progenitores. Tal facto alicerça-se na ideia comumente presente de que o sintoma é, muito provavelmente, a manifestação de uma doença neurológica grave, frequentemente uma meningite ou Neoplasia cerebral (Lewis, 2007).

Pese embora a alta incidência e prevalência deste sintoma na infância e adolescência subsiste, ainda, um elevado grau de desconhecimento desta condição, por se julgar ser exclusiva da pessoa adulta, sendo consequentemente subdiagnosticada.

Sigmund Freud, psicanalista e ele próprio padecedor de enxaqueca migranosa, foi um dos primeiros a relatar a existência de enxaqueca em crianças.

Mas é William Henry Day, famoso pediatra de nacionalidade britânica, o verdadeiro pioneiro dos estudos sobre cefaleias na população infanto-juvenil, tendo já em pleno século XIX a percepção da elevada prevalência da condição (Arruda & Guidetti, 2007).

Em 1949, Vahlquist e Hackzel esboçaram a primeira definição de enxaqueca migranosa na infância.

Contudo, somente em 1962 com a publicação da monumental monografia por Bo Bille e Bo Vahlquist, intitulada “Migraine in school children”, se começou a datar o início dos estudos científicos nesta área (Arruda & Guidetti, 2007).

Cinco anos depois é editado o primeiro livro de cefaleias na infância, em 1967, por Friedman e Harms.

A obra de Bille é considerada a “pedra basilar”, uma referência clássica, que veio alertar a comunidade médica para o facto da cefaleia em crianças ser um sintoma com elevada prevalência e com especificidades inerentes a esta faixa etária (citado em Arruda & Guidetti, 2007). Bille entrevistou cerca de 9000 estudantes da cidade de Uppsala na Suécia, com idades compreendidas entre os 7 e os 15 anos: constatou que cerca de 40% já tinham tido, no mínimo, um episódio de cefaleia aos 7 anos e 75% dos adolescentes aos 15 anos.

Outro estudo, mais de uma década depois, em 1976 e realizado por Sillanpaa mostrou resultados idênticos, embora com uma amostra significativamente inferior. Foram entrevistadas 4825 crianças finlandesas, todas com 7 anos, que iam iniciar a Escola Primária: 37.7 % manifestaram ter tido pelo menos uma vez um episódio de cefaleia e cerca de 3% apresentavam a enxaqueca migranosa como causa. Reavaliação posterior pelo mesmo autor, em 1983, efectuada aos 14 anos de idade revelou um aumento da prevalência

de cefaleia para 69% e da enxaqueca migranosa para 10,6% (citado em Arruda & Guidetti, 2007).

A prevalência da Cefaleia, no geral, varia entre 37% a 51% nos anos de escolaridade primária (7 anos de idade) e eleva-se gradualmente atingindo valores de 57% até 82% na escolaridade secundária (15 anos de idade) (Lewis, 2007; Kroner-Herwig *et al.*, 2007a).

Estudos indicam diferenças de género na prevalência de cefaleia: antes da puberdade os rapazes são frequentemente mais afectados que as raparigas, invertendo-se o padrão após o início daquela (Lewis *et al.*, 2005; Lewis, 2007; Ozge *et al.*, 2007).

Não há, portanto, diferenças na distribuição da cefaleia entre rapazes e raparigas em idades mais jovens, assistindo-se posteriormente a um predomínio de cefaleias em raparigas mais velhas, especialmente cefaleias de carácter recorrente.

O período crítico no sexo feminino para o desenvolvimento de cefaleia inicia-se por volta dos 11 anos relacionando-se, muito provavelmente, com alterações a nível hormonal (Arruda & Guidetti, 2007; Akyol *et al.*, 2007).

No género masculino, factores sociodemográficos têm forte imputabilidade no desenvolvimento de cefaleias, enquanto que no género feminino as variáveis psicossociais desempenham papel fundamental.

Diversos estudos comprovam que as crianças que sofrem de cefaleia, têm, na maioria dos casos uma forte componente hereditária, geralmente do lado materno (Virtanen *et al.*, 2002).

As cefaleias dividem-se de modo genérico em dois grandes grupos: Primárias e Secundárias ou sintomáticas com causa orgânica demonstrada.

No primeiro, o sintoma cefaleia é o principal na doença ou síndrome dolorosa, enquanto que no segundo grupo a cefaleia é apenas um dos sintomas que integram uma síndrome

Major, frequentemente de nosologia diferente e potencialmente mais grave que as cefaleias primárias.

Salienta-se o facto da maioria das cefaleias ter carácter benigno e causas secundárias serem atribuíveis em menos de 1% dos casos (Arruda & Guidetti, 2007).

Podem, ainda, ser divididas de acordo com a frequência em infrequentes (<1 dia /mês), episódicas/frequentes (< 15 dias/mês) ou crónicas (> 15 dias/mês) e subdividas em curta duração (< 4 horas/dia) ou de longa duração (>4 horas/dia).

As cefaleias primárias, por sua vez, compreendem três grandes grupos/tipos: Enxaqueca Migranosa (EMi), Cefaleia do Tipo - Tensão (CTT) e Cefaleia em Salvas. Cada um destes apresenta, ainda, subtipos, subdivisões e subclassificações mais pormenorizadas, mediante a variação e especificidades da apresentação clínica.

A CTT e a EMi, protótipos das cefaleias primárias, compreendem, em conjunto, as causas mais frequentes de cefaleia crónica na infância e adolescência (Lewis *et al.*, 2005; Lewis, 2007).

A prevalência é heterogénea, variando com o grupo de pacientes em estudo. Contudo, há consenso relativamente ao facto da EMi, embora com menor prevalência que a CTT, ser a principal cefaleia crónica primária na população infanto-juvenil, devido à gravidade das crises e suas implicações a nível psicossocial (Arruda & Guidetti, 2007).

Entre os 7 e os 15 anos a EMi ocorre em 4 a 11% em ambos os sexos, variando, na infância e adolescência de 3.3% a 17% no género feminino e de 2.7% a 12.2% no género masculino (Rothner, 2001). Antes dos 11/12 anos de idade, não há diferenças na distribuição da prevalência da EMi, aumentando rapidamente no género feminino após esta idade e atingindo na vida adulta a proporção de 3M:1H (Abu-Arefeh & Russel, 1994; Barea & Forcelini, 2002, p.51-74).

De entre os subtipos de EMi, a EMi sem aura é o tipo mais frequente.

Num estudo do qual fez parte, Abu-Arefeh, em 1994, fez uma estimativa das prevalências da EMI sem aura e com aura, chegando aos seguintes números: em crianças entre os 5 e os 15 anos de idade a prevalência de EMI sem aura será de 7.8% e da EMI com aura, de 2.8%. Afirmou, ainda, que a EMI com aura, embora menos frequente e com menores taxas de prevalência apresentava um padrão de doença com início em idades mais precoces.

Outro estudo, prospectivo longitudinal que seguiu 181 crianças com EMI durante 10 anos, demonstrou que em 88% dos casos houve uma evolução clínica favorável, salvaguardando os casos em que o início da cefaleia foi em idades mais precoces, condicionando uma pior evolução (Hernandez & Roig, 2000).

Muito se tem estudado e obtiveram-se muitos resultados relativamente às taxas de prevalência de EMI em crianças e adolescentes encontrado-se, no entanto, escassos trabalhos no que concerne às taxas de incidência.

Apesar de tal facto, alguns estudos transversais mostram um aumento gradual das cefaleias na faixa etária que compreende os 7-15.

Anttilla, socorrendo-se dos já revistos critérios da ICHD-II, estimou que a taxa de incidência de EMI em estudantes com 7 anos de idade é de 114.4 novos casos por 1000 crianças-ano, sendo que as taxas de incidência foram de 84.4 por 1000 crianças ano e 30.0 por 1000 crianças-ano para a EMI sem aura e EMI com aura, respectivamente (Anttilla *et al.*, 2006).

Em 1997, Bille, após ter acompanhado durante 40 anos a evolução de 73 crianças (32 rapazes e 41 raparigas) com idade média de 6 anos e que sofriam de graves crises de EMI, observou que, na adolescência e em adultos jovens, o índice de remissão das crises foi de 62%, descendo depois este valor para 40-46% à medida que a idade avançava e estes resultados tiveram necessariamente implicações a nível da terapêutica e na sua duração (citado em Arruda & Guidetti, 2007).

Considerando a CTT, esta é, pois, a cefaleia por excelência nesta população, com elevadas taxas de incidência e prevalência, constituindo a cefaleia primária mais comum.

Esta evidência foi já demonstrada por Bille em 1962, no primeiro grande estudo epidemiológico sobre cefaleias: 6.7% das cefaleias tinham carácter migranoso, sendo 54% do tipo-tensão (47% “cefaleias frequentes não-migranosas” + 7% “cefaleias não frequentes não-migranosas”). No entanto, uma definição de caso ou especificação de critérios para o termo “não-migranosa” não foi facultada neste estudo (citado em Arruda & Guidetti, 2007).

Lewis e colaboradores fizeram uma revisão de diversos estudos em que foram usados os critérios da ICHD-I para a classificação da cefaleia, estimando-se que a prevalência da CTT situar-se-ia entre 11 % a 72.8% (Lewis *et al.*, 2005). É focado, neste estudo, o facto das síndromes mais frequentemente diagnosticadas serem a enxaqueca migranosa e a Cefaleia Crónica Diária. A literatura científica recai maioritariamente sobre estas duas entidades, apesar de estudos longitudinais terem já demonstrado que a CTT pode ser 2 a 3 vezes mais comum em crianças.

Há, na literatura científica, muito poucos estudos que se tenham dedicado quer à incidência, quer à história natural da CTT em crianças e adolescentes, comparativamente com a EMi. No entanto, sabe-se que a taxa de incidência da CTT tem um pico mais tardio que aquela e com maior tendência a remissões, sobretudo no sexo masculino.

A CTT mais prevalente é a episódica ou frequente, sendo a CTT com carácter crónico uma condição raramente diagnosticada na população infanto-juvenil, estimando-se a sua prevalência em 0.9% aos 12-14 anos de idade e com predomínio no sexo feminino (Russell *et al.*, 2006). Existem diversos estudos prospectivos de seguimento de crianças e adolescentes com CTT e EMi que demonstraram a menor tendência à remissão da EMi e, por outro lado, casos em que pacientes inicialmente diagnosticados como EMi,

desenvolveram CTT. Esta alternância entre dois tipos de cefaleia, levanta a questão se não farão parte de um mesmo espectro fisiopatológico, se não partilharão uma base comum, num *continuum*.

Qualquer um dos tipos de cefaleias primárias, inicialmente com carácter episódico/frequente pode desenvolver um padrão de cronificação, caindo então num grupo de Cefaleia Crónica Diária (CCD). A CCD não é uma cefaleia ou entidade distinta, mas sim uma síndrome clínica que reúne quatro cefaleias primárias.

Esta entidade parece representar cerca de 3% de todas as crianças referenciadas para consulta de Neurologia pediátrica (Moore & Shevell, 2004). Alguns aspectos são preocupantes nestes pacientes, nomeadamente os elevados índices de abuso de analgésicos, em cerca de 52% dos casos, aliado ao comprometimento de vários domínios da qualidade de vida, com forte impacto funcional que se repercute em absentismo escolar, com taxas rondando os 48%.Relativamente ao diagnóstico das cefaleias, este depende, essencialmente, das informações recolhidas durante a realização da história clínica, apurando os componentes da anamnese e exame objectivo.

Como pode ser intuído, a abordagem diagnóstica na infância reveste-se de dificuldades, sobretudo em crianças com idade menor, ainda sem capacidade para verbalizar/comunicar sintomas. Do espectro das cefaleias, a EMi é aquela que representa a maior dificuldade em termos diagnósticos.

Com o intuito de superar esta problemática, e numa tentativa de auxiliar o médico, houve várias propostas de critérios específicos para diagnosticar a EMi, tendo-se mostrado, contudo, insuficientes, não reunindo consensos.Surge então, finalmente, em 1988, a ICHD-I (*International Classification of Headache Disease*), em 1988, cujos critérios se basearam em observações clínicas de cefaleias exclusivamente em adultos.

Junho de 2008

Apontaram-se críticas à alta especificidade e baixa sensibilidade dos critérios no diagnóstico de EMI sem aura na população infanto-juvenil.

Em 2004 foi publicada a ICHD-II, resultado de uma revisão apurada e onde foram consideradas algumas propostas de modificação, numa tentativa de refinar a sua aplicabilidade na infância. Os princípios Major da classificação e diagnóstico das cefaleias primárias permaneceram inalterados, sendo uma das principais e importantes modificações trazidas pela ICHD-II a redução da duração da EMI de 2 a 72 horas para 1 hora a 72 horas e a aceitação de localização bilateral.

2. Objectivos e Metodologia

2.1 Objectivos

A presente monografia tem como objectivo primordial constituir uma revisão abrangente acerca das cefaleias na população infanto-juvenil, focando-se nas duas principais cefaleias primárias: a Enxaqueca Migranosa e a Cefaleia do Tipo-Tensão.

Inicialmente o autor pretende mostrar a relevância do tema, fazendo uma breve incursão pelos aspectos históricos das cefaleias nesta população, dados epidemiológicos acerca dos tipos de cefaleia, evoluções na ICHD (*International Classification of Headache Disease*) e respectivo impacto e repercussões no diagnóstico e ainda algumas particularidades desta população. O tema é abordado em várias vertentes, desenvolvidas em capítulos próprios, integrando a história clínica em crianças com cefaleia; aspectos da genética e fisiopatologia de cada uma das cefaleias; diagnóstico principal e principais diagnósticos diferenciais a ser considerados. São, ainda, desenvolvidos, o papel do estudo imagiológico, as opções disponíveis actualmente para o tratamento farmacológico das cefaleias em crianças e adolescentes e o prognóstico clínico. Com o intuito de enriquecer o tema tratado e numa perspectiva holística, fez-se ainda referência a aspectos psicológicos, comorbilidades e qualidade de vida, bem como as novas abordagens terapêuticas não-farmacológicas.

2.2 Metodologia

Procedeu-se a uma revisão da literatura publicada sobre a temática utilizando-se, para tal, a base de dados PUBMED and MEDLINE. Originalmente foram pesquisados artigos de 2000 a 2007 a partir das seguintes palavras-chave: “headaches”, “children”, “adolescents”, “pediatric headache”, “prevalence”, “incidence”, “migraine”, “tension-type headache”, “diagnosis and management”, “prognosis”, “psychological impairment”, “psychiatric aspects” e “comorbidities”.

Procedeu-se posteriormente a uma selecção dos artigos mais relevantes para cada capítulo do trabalho, tendo-se recorrido, adicionalmente, a artigos referenciados nos artigos originalmente escolhidos. Foram incluídos: artigos de revisão, estudos prospectivos, meta-análises e ensaios clínicos. Por fim, recorreu-se a livros considerados de referência na área da Neurologia Pediátrica, quer em modo impresso, quer em suporte informático na INTERNET.

3. História Clínica da Criança com Cefaleia

3.1 Anamnese

As cefaleias são frequentemente motivo de alarme para os pais, apesar da sua elevada prevalência na faixa etária dos 7 aos 15 anos: varia de 37 a 51% na escolaridade primária, atingindo entre 57% a 82% na escolaridade secundária (Lewis, 2007).

Perante a procura de um neurologista por parte dos pais, é essencial dar resposta à situação. Como tal, a avaliação de uma criança com cefaleia alicerça-se, fundamentalmente, numa história médica completa e exame objectivo que inclua uma avaliação neurológica. Esta visa, essencialmente, descartar cefaleias de causa secundária e tranquilizar os pais, cujo grau de ansiedade é grande.

A maior parte das cefaleias primárias tem início na infância e adolescência, havendo consenso que a EMI começa nesta fase. Vários estudos demonstram que mais de 50% da população infanto-juvenil com EMI, teve o primeiro episódio de cefaleia antes dos 7 anos de idade, sendo que em 33%, esta se iniciou antes dos 5.

Nas crianças, sobretudo nas mais pequenas, a semiologia é limitada, pois estas, por inerência da idade, não têm ainda capacidade para descrever os sintomas.

Relativamente à idade, concluiu-se que quanto menor a idade da criança e menor o tempo de evolução da cefaleia, maior dificuldade diagnóstica existirá. Coloca-se então uma questão: *interrogam-se os pais ou a criança?*

Neste âmbito, Rothner propôs um questionário com 15 perguntas-chave que pode ser realizado quer pela criança, quer pelos pais. São questões simples, objectivas, com grau discriminatório moderado que permitirão reunir informação suficiente, chegar a um diagnóstico diferencial e, em alguns casos, delinear um diagnóstico específico, conforme se mostra na Tabela 1.

É prática comum, na consulta, esperar que a criança ou os pais falem espontaneamente acerca da cefaleia. Posteriormente, fazem-se perguntas dirigidas aos pais e em seguida à criança. Por fim, de modo a concluir a anamnese e a auxiliar no diagnóstico e plano terapêutico, é realizado um questionário estruturado ou semi-estruturado, que pode ser aplicado a ambos.

TABELA 1. Questões-chave no inquérito realizado a crianças com Cefaleias (Rothner)

-
1. Como e quando começou a tua dor de cabeça?
 2. Qual é o padrão da tua dor de cabeça: 1ª dor de cabeça súbita; como são os episódios de dor de cabeça, e dor de cabeça diária, piora gradual, ou uma mistura?
 3. Com que frequência a dor de cabeça ocorre e quanto tempo dura ?
 4. Tens só um tipo de dor de cabeça ou mais do que um?
 5. Sentes algum sinal de alarme/aviso ou podes prever que vais ter uma dor de cabeça?
 6. Onde é a dor e como é que é: pulsátil, em “facada” ou em aperto?
 7. Existem mais sintomas além da dor de cabeça como enjoos, vômitos, tonturas, falta de força nos braços e/ou pernas, “formigueiro” ou outros?
 8. O que é que torna a tua dor de cabeça melhor ou pior? Há alguma actividade/tarefa, medicamento ou alimento que faça piorar a tua dor de cabeça?
 9. O que é que fazes quando estás com dor de cabeça: tens de parar o que estás a fazer no momento?
 10. As tuas dores de cabeça acontecem nalguma ocasião especial/particular ou em algum horário em particular?
 11. Tens alguns sintomas quando não estás com dores de cabeça?
 12. Estás a tomar ou a ser tratado por médico com alguma medicação (para a dor de cabeça ou outras situações)?
 13. Tens mais alguma doença/problema de saúde?
 14. Há mais alguém na tua família que tenha o mesmo problemas que tu?
 15. O que é que achas que será a causa das tuas dores de cabeça?
-

Traduzido a partir de Lewis, D.W. 2007, 'Headaches in Children and Adolescents', Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care., Jul; 37(6):207-46. Review.

Na anamnese, há a considerar 6 componentes essenciais para uma correcta descrição/avaliação da cefaleia: o padrão temporal, a frequência e a duração, a localização e a qualidade e os sintomas associados.

O padrão temporal deve permitir diferenciar uma cefaleia de início súbito, de uma cefaleia que piora gradualmente ou de uma cefaleia diária. Reconhecem-se 5 padrões temporais para a cefaleia consoante a sua evolução, os quais integram a cefaleia aguda,

a cefaleia aguda recorrente, a cefaleia crônica-progressiva, a cefaleia crônica não-progressiva ou CCD e a cefaleia de padrão misto. Muitos indícios podem ser avaliados nesta fase, visto cada um dos padrões remeter para determinado diagnóstico, auxiliando o médico na necessidade de eventuais Exames Complementares de Diagnóstico (ECD) (Tabela 2).

TABELA 2. Os cinco padrões temporais da cefaleia em crianças

1. **AGUDO** a cefaleia representa um único episódio de dor de cabeça sem história prévia ou eventos similares. Nas crianças, este padrão clínico associa-se comumente a doença febril relacionada com infecções das vias respiratórias superiores – cefaleia secundária.
2. **AGUDO-RECORRENTE** a cefaleia implica um padrão de “ataques” de dor de cabeça separado por intervalos livres de sintomas. As cefaleias primárias como a Enxaqueca migranosa e a Cefaleia do tipo-tensão geralmente cursam com este padrão. As cefaleias recorrentes infrequentes são atribuídas ao síndrome epiléptico (ex. epilepsia occipital benigna), abuso de substâncias ou traumatismo recorrente.
3. **CRÔNICO-PROGRESSIVO** é a cefaleia com efeitos potencialmente mais nefastos e implica um aumento gradual da frequência e intensidade da cefaleia. As patologias correlacionadas devem-se ao aumento da pressão intracraniana e incluem pseudotumor cerebral, tumor cerebral, hidrocefalia, meningite crônica, abscesso cerebral ou coleções subdurais
4. **CRÔNICO NÃO-PROGRESSIVO/ CEFALEIA CRÔNICA DIÁRIA (CCD)**
Representa um padrão de cefaleia constante, frequente. A CCD define-se como ≥ 4 meses de sintomas ou ≥ 15 dias/mês com cefaleia de duração ≥ 4 h. O exame neurológico é normal. Existe frequentemente associação com factores psicológicos e níveis elevados de ansiedade acerca de eventuais causas orgânicas.
5. **MISTO** este padrão representa uma superimposição da cefaleia com padrão agudo-recorrente (geralmente a enxaqueca migranosa) e a CCD, sendo uma variante desta.

Traduzido a partir de Lewis, D.W. 2007, 'Headaches in Children and Adolescents', Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care., Jul; 37(6):207-46. Review.

Deste modo, despertam particular atenção as cefaleias agudas com instalação abrupta e de evolução contínua e progressiva que necessitam de avaliação complementar. Estas cefaleias integram o grupo das cefaleias secundárias e, embora raras, são na maior parte das vezes graves.

Por outro lado, as cefaleias primárias comportam-se com um padrão temporal bem estabelecido. A EMI e a CTT, embora com episódios de crise agudos, apresentam

frequentemente evolução crónica com intervalos livres de dor entre as crises, sendo classificadas como cefaleias crónicas recorrentes não progressivas. Nestas, a necessidade de investigação complementar é muito baixa.

A frequência aliada à duração das crises é um factor importante no diagnóstico diferencial, permitindo distinguir cefaleias comuns de outras mais raras na infância como a Cefaleia em Salvas, Hemicrania Paroxística e as Neuralgias.

Criança que sofre numerosas crises durante o dia com duração breve (5-15 minutos) terá, necessariamente, causa distinta de uma que apenas apresenta crises de cefaleia uma vez por semana e com maior duração (1 a 4 horas). A primeira pode apontar para cefaleia autonómica do trigémio, enquanto que na segunda, será uma EMI ou CTT.

A pesquisa da lateralização da dor é de suma importância. Perante uma criança, o médico deve cuidadosamente inquirir acerca da localização e da sua qualidade, tendo sempre o cuidado de não induzir uma resposta.

Os critérios actuais da ICHD-II (2004) não contemplam a obrigatoriedade da localização unilateral na EMI ou a bilateralidade na CTT, ou mesmo a localização frontal, temporal ou occipital. No entanto, a EMI é descrita maioritariamente como tendo localização preferencial no segmento cefálico anterior e a CTT no segmento cefálico posterior.

Uma cefaleia unilateral fixa, sem alternância de lados, deve ser considerada como um sinal de alerta e necessita de avaliação complementar.

Dor na região occipital merece especial consideração e apurado juízo clínico, considerando sempre os neoplasmas da fossa posterior.

Deve perguntar-se à criança como é a dor, pedir-lhe que a descreva com gestos ou então através de um desenho, antes de lhe ser dada uma lista de escolhas: pulsátil, em facada/martelada, em aperto ou outra.

Esta abordagem permitirá uma resposta mais verídica, com menor probabilidade de adulterações e sugestões por parte do clínico.

Tratando-se de crianças, para que estas possam caracterizar melhor a intensidade da cefaleia, quer na crise, quer durante a anamnese, pode utilizar-se escalas analógicas visuais (EAV) como a Escala de Faces de Wong-Baker [Figura1].

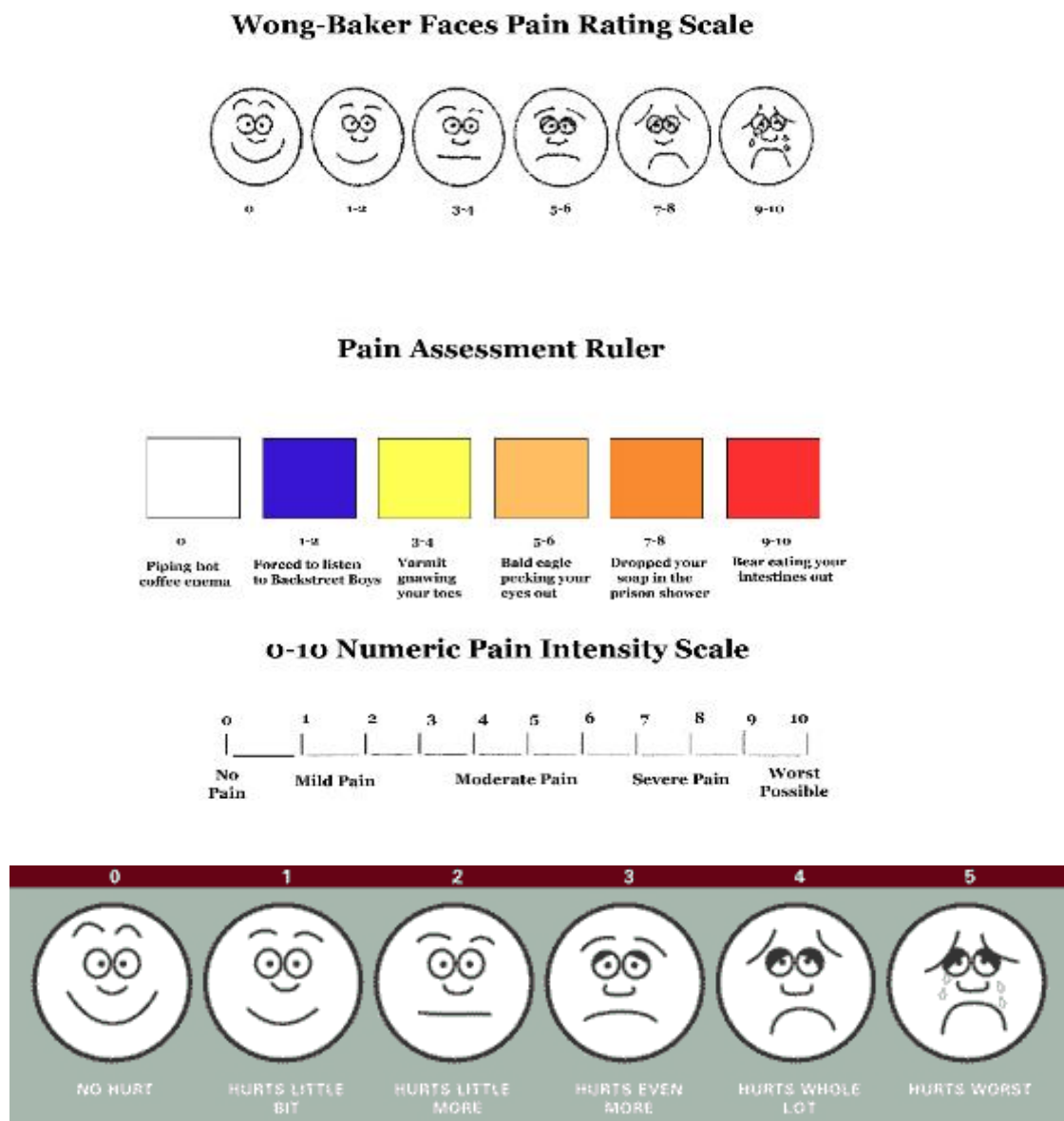


Figura 1 – Exemplos de Escalas Visuais Analógicas de Wong-Baker e correspondência com Escalas numéricas. A partir da *Internet*

Além do padrão temporal, frequência e duração das crises, localização e qualidade da dor, há um outro aspecto fundamental na compreensão e adequada avaliação das cefaleias: o Horário em que ocorrem as crises.

Geralmente, a EMI não exhibe um horário-tipo na infância. Se a criança ou pais relatarem um horário bem estabelecido, o médico deve pesquisar eventuais factores desencadeantes.

Por exemplo, a Cefaleia em Salvas e a Cefaleia da Hipertensão Intracraniana despertam a criança durante a noite. Esta característica, juntamente com vômitos associados e com uma evolução progressiva, fazem pensar na possibilidade de uma lesão ocupando espaço.

Perante a suspeita de EMI, o médico deve, depois de ter avaliado os itens previamente descritos, inquirir acerca de sintomas associados.

Algumas crianças apresentam sintomas premonitórios cerca de 2 a 48 horas antes da crise, precedendo a aura ou a dor na EMI com aura e sem aura, respectivamente.

Os mais comuns são a fadiga, euforia, depressão, aumento do apetite e avidez por determinados alimentos.

A presença de sintomas neurológicos focais, reversíveis e que se desenvolvem em 5 a 20 minutos e duram cerca de 1 hora compreendem a Aura migranosa.

A Aura com sintomatologia visual é a mais frequente na EMI - escotomas, amaurose transitória. No entanto, a prevalência desta na infância é bastante heterogénea, variando de 5 a 50%.

A presença de sintomas do sistema nervoso autónomo deve ser activamente pesquisada: náuseas, vômitos, vertigens, fotofobia e fonofobia, palidez, sudorese, anorexia e dor abdominal.

Na presença de vertigem ou desequilíbrio, colocar a hipótese de ataxia por lesão vestibular ou cerebelar e ponderar neuro-imagiologia. Náuseas e vômitos são sintomas cardinais de EMI, mas podem estar presentes na elevação da pressão intracraniana de causa secundária ou idiopática. Nestas, os vômitos são muitas vezes incoercíveis e são a principal manifestação, ofuscando a cefaleia.

A fotofobia e fonofobia associam-se a EMI e ocorrem nas infecções do SNC, sinusites, doença ocular e HIC. A ICHD-II preconiza a foto ou fonofobia na CTT, mas não a associação das duas.

Devem ainda ser pesquisados para todas as cefaleias os factores desencadeantes, de alívio e agravamento, bem como os antecedentes pessoais e familiares.

Existem inúmeros factores desencadeantes, frequentemente a causa da cefaleia e cuja relação temporal pode ser identificada. É na EMI que a relação foi mais estudada e se sabe mais. A privação ou excesso de sono, emoções fortes positivas ou negativas, exposição ao sol, ruído excessivo, alimentos, período menstrual, jejum, exercício físico e mudanças climáticas bruscas são alguns dos desencadeantes. De entre os alimentos, destacam-se o chocolate, queijo, leite e derivados, citrinos, fritos e álcool.

Considerar sempre a hipótese de erros de refração como desencadeadores de cefaleias, bem como uma eventual disfunção da Articulação Temporo-Mandibular (ATM).

No que diz respeito aos factores de alívio, na EMI, o uso de compressas quentes ou frias sobre a área afectada, permanecer num lugar escuro e sem ruídos, dormir e vomitar, reduzem o grau de dor.

Um factor comum a muitas cefaleias prende-se com o agravamento da dor com o esforço físico, sendo a principal cefaleia atribuível a EMI. Muitos dos factores supracitados não são verbalizados pela criança e o papel dos pais torna-se precioso, uma vez que muito dos dados obtidos na anamnese provêm da sua observação durante as crises.

Relativamente aos antecedentes pessoais, devem incluir a história obstétrica, neonatal e pediátrica até à data; informação acerca do comportamento; rendimento escolar; passatempos habituais e actividades praticadas; horário do sono praticado; abuso de analgésicos, cafeína ou outras substâncias e condições associadas à EMI: dores abdominais recorrentes, VPB da infância, bruxismo, cinetose, sonambulismo e terrores nocturnos.

A confirmação de antecedentes familiares de EMI nos familiares de primeiro grau (pais, irmãos) é um forte indício diagnóstico, pois cada vez mais a hereditariedade da EMI tem vindo a ser confirmada em estudos epidemiológicos e genéticos.

3.2 Exame Objectivo

O Exame Objectivo (EO) visa complementar uma boa anamnese e excluir, mediante a ausência de alterações, uma cefaleia secundária.

Nas cefaleias primárias, nomeadamente a EMI e a CTT, a anamnese reveste-se de particular importância, não tendo o EO o papel principal.

É nas cefaleias secundárias que o EO revela frequentemente alterações, nomeadamente nas cefaleias de início agudo e com instalação abrupta, auxiliando no diagnóstico diferencial e na investigação subsequente.

De entre as cefaleias secundárias que se associam a anormalidades no EO, destacam-se as seguintes causas: traumatismo crânio-encefálico (TCE), infecções das vias aéreas superiores, infecções intracranéanas, hipertensão arterial, hemorragia subaracnoideia e tumores cerebrais.

O EO divide-se em 3 partes: Avaliação física geral, Medição do perímetro cefálico e Exame Neurológico.

A **Avaliação física geral** compreende os sinais vitais, com a medição da PA, FC e temperatura. A temperatura é um parâmetro essencial na avaliação de cefaleias agudas, visto a principal causa ser atribuível a infecções das vias respiratórias superiores que cursam com febre e cefaleia.

A medição da PA é fundamental pois, não raras vezes, perante Glomerulonefrites agudas ocorrem crises hipertensivas com cefaleia aguda associada. Por outro lado, pode ocorrer hipotensão arterial em crianças com crises intensas de EMI.

A auscultação cardíaca e pulmonar pode revelar alterações importantes: sopro sistólico da válvula mitral, sibilos expiratórios compatíveis com asma.

Devem, ainda, ser palpados os pulsos periféricos, pesquisando eventual doença vascular.

Particular atenção deve ser prestada à observação do tegumento cutâneo. Este informa acerca de determinadas etiologias, devendo ser pesquisados eventuais sinais de síndromes neurocutâneas. Realçam-se a Neurofibromatose e a Esclerose Tuberosa que apresentam alta correlação com neoformações intracranianas, acompanhadas de elevação da pressão intracraniana e cefaleias. Alterações na cor das mucosas (palidez, hipocromia) ou a presença de púrpura ou plétora sugerem certas doenças hematológicas tais como Anemia Falciforme, Policitemia Vera, PTT, entre outras.

A **cabeça e pescoço** revestem-se de particular importância no EO de uma criança com cefaleia. Inicia-se com a inspeção da forma e tamanho do crânio, averiguando eventuais sinais de traumatismo, dilatações de veias cefálicas e cervicais. Em seguida, uma palpação cuidadosa destes segmentos permitirá avaliar a presença de pontos dolorosos no couro cabeludo, afastamento de suturas cranianas, sinusite, aumento da glândula tiroideia, rigidez da nuca ou outras alterações significativas.

As artérias do crânio e pescoço são auscultadas de modo a identificar sopros resultantes de MAV ou aneurismas. A palpação dolorosa da artéria carótida na presença de edema local faz o diagnóstico de carotodinia. A compressão de Nervos supraorbitário, infraorbitário, ramos do trigémio, occipital maior e menor provoca dor normalmente.

A **Medição do perímetro cefálico** não deve ser omitida nesta fase. Esta tem que ser efectuada em todas as crianças, pois ligeiros aumentos progressivos da pressão intracraniana provocam macrocefalia, nomeadamente nas crianças mais novas. Perante uma medição acima do esperado para a idade, é obrigatório proceder a investigação complementar.

Posteriormente, deve-se palpar os seguintes músculos, averiguando contracções exacerbadas e dor: frontal, temporal, masseter, pterigoideu, esternocleidomastoideu, escalenos, occipital, suboccipital, trapézio e elevador da escápula.

Tal como nos adultos, também as crianças podem apresentar alterações a nível da coluna cervical, embora seja mais raro. Comprimem-se os processos espinhosos de C2 a C7, avaliando a amplitude da flexão-extensão, rotação e inclinação lateral. Eventuais alterações devem ser acompanhadas de posterior estudo radiológico.

Por fim, avaliam-se os globos oculares pesquisando eventual glaucoma de ângulo fechado; os pavilhões auriculares averiguando lesões herpéticas e otites médias e a cavidade oral avaliando a orofaringe; estado de conservação da arcada dentária e a oclusão dentária. Perante uma dor no fundo da garganta de características neurálgicas, colocar a hipótese de Síndrome de Eagle, situação em que a dor resulta do contacto entre as apófises estilóides e a parede das carótidas, estimulando fibras simpáticas perivasculares.

Um **Exame Neurológico** minucioso é fulcral na avaliação de uma criança com cefaleia [Figura2].

Devem ser pesquisadas quaisquer alterações tais como: sinais de aumento da pressão intracraniana, comprometimento da integridade do tronco cerebral, assimetria das vias motoras ou sensitivas, problemas de coordenação ou alterações da marcha.

Deste modo, proceder-se-á à avaliação do estado mental, avaliação dos pares cranianos, avaliação das vias ascendentes e descendentes, avaliação das vias cerebelares e vestibulares e respectiva coordenação e observação da marcha.

Há estudos que mostram que em crianças com tumores cerebrais, aproximadamente dois terços têm cefaleia como um dos sintomas de apresentação.

Em mais de 98% das crianças com tumor cerebral e cefaleia há achados neurológicos objectivos (J Neurooncol 1991; 10:31-46).

Um aspecto fundamental na avaliação neurológica é a observação do fundo ocular para averiguação de papiledema. Esta é obrigatória desde a primeira consulta em neurologia e requer alguma perícia e experiência prévias.

Pode ser realizada oftalmoscopia directa ou indirecta, recorrendo a dilatação pupilar prévia.

Anormalidades da marcha, fala, coordenação, equilíbrio, sensibilidade e/ou nos pares cranianos, bem como estado mental alterado, sinais meníngeos e/ou papiledema obrigam a investigação diagnóstica complementar.

Existem algumas síndromes que apesar de raras na infância, evoluem com comprometimento de nervos cranianos, despoletando algias craniofaciais: Síndrome Paratrigeminal de Raeder, Síndrome de Tolosa-Hunt, Síndrome de Grandedigo, Síndrome de Ramsey-Hunt, Neuralgia do Trigémio Sintomática e Neuralgia do Glossofaringeo.

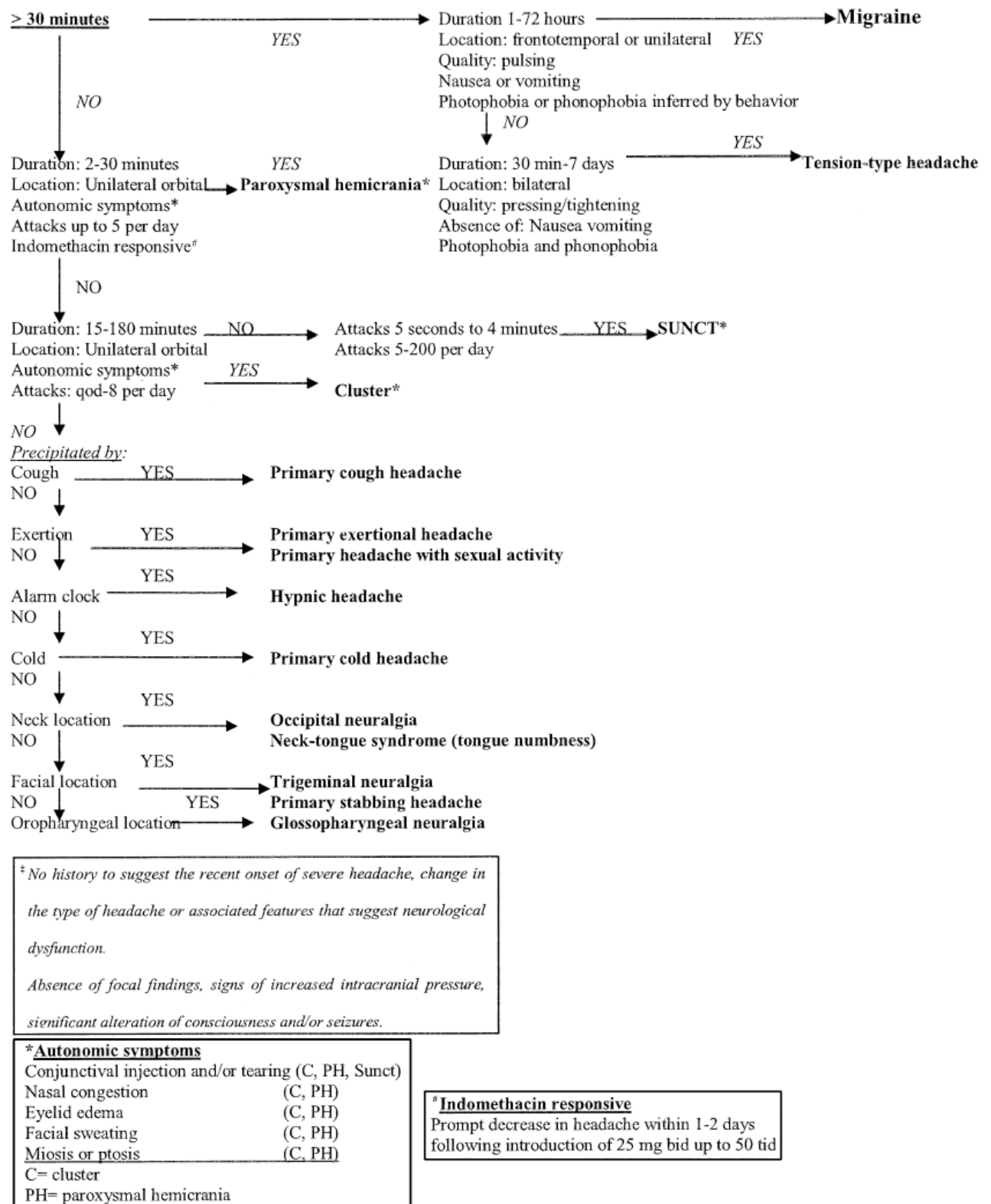


Figura 2 – Algoritmo de Cefaleia recorrente com exame neurológico normal em crianças e adolescentes. A partir de Lewis, D.W., Gozzo, Y.F., Avner, M.T.2005, 'The "other" Primary Headaches in Children and Adolescents', Pediatr Neurol., Nov;33(5):303-13. Review.

3.3 Aspectos Epidemiológicos, Socioeconómicos e Clínicos das Cefaleias em Crianças pré-púberes

A EMI, como já foi exposto, é a principal cefaleia primária na infância e adolescência.

As taxas de prevalência de cefaleia estimam-se entre 3-6% aos 3 e 4 anos de idade, 20% aos 5 anos e entre 35% a 50% aos 7 anos (Virtanen *et al.*, 2002).

A partir dos 11 anos de idade, a prevalência de cefaleia aumenta gradualmente, com maior predomínio da EMI no sexo feminino. Como tal, este facto demonstra a importância do conhecimento e determinação das mudanças qualitativas que ocorrem na cefaleia entre a idade pré-escolar e a puberdade (Virtanen *et al.*, 2002).

Virtanen *et al.* (2002) seguiram primogénitos durante um período de 6 anos, através da realização de questionários sobre cefaleias facultados aos pais e criança aos 6 anos de idade e somente às crianças aos 12 anos, respectivamente.

De entre os vários parâmetros avaliados foram consideradas quatro variáveis sociodemográficas: idade materna aquando da 1ª gravidez; sexo da criança; ocupação parental e tipo de localização habitacional: urbana, suburbana ou rural.

Constatou-se um aumento da prevalência da cefaleia de 16% aos 6 anos para 19% aos 12 anos de idade e, concomitantemente, maior número de crianças começou a sofrer de cefaleia comparativamente com as que entraram em remissão (12% vs 9%). Cerca de 6% tinham cefaleia crónica, permanente, aos 6 anos.

A diferença estatística entre rapazes e raparigas não foi significativa. Contudo, verificou-se que a alteração da prevalência da cefaleia presente entre os 6 e os 12 anos foi estatisticamente significativamente maior nas crianças cujas mães relataram no questionário terem cefaleias recorrentes quando os filhos tinham 12 anos de idade comparativamente às mães sem cefaleias. A diferença estatística entre rapazes e raparigas foi analisada, constatando-se maior aumento da prevalência nos rapazes.

Contrariamente, o facto dos progenitores paternos sofrerem de cefaleia recorrente não se repercutiu em diferenças estatísticas na prevalência entre os 6 e os 12 anos quer em raparigas, quer em rapazes.

A idade média das mães era de 38.8 anos quando os filhos tinham 12 anos.

Relativamente à ocupação materna obtiveram-se os seguintes resultados: 56% tinham ocupação profissional, 26% trabalhavam no sector de serviços e 18% na produção primária ou na indústria. Cerca de 71% das famílias viviam em áreas urbanas, 17% em áreas suburbanas e 12% em áreas rurais. As crianças viviam com os pais biológicos em 77% dos casos, 11% em família monoparental, 9% com família nova e 3% noutras circunstâncias. Apesar de haver estudos que mostram que alterações na estrutura familiar podem influenciar a saúde e ser factores condicionantes de desenvolvimento de doenças em crianças, neste mostrou-se haver uma associação entre alterações na estrutura familiar e cefaleia na criança.

Avaliou-se, ainda, a fiabilidade dos relatos das crianças e dos pais e verificou-se que não há diferenças significativas entre ambos os relatos, sendo aquelas dignas de credibilidade na descrição dos seus sintomas: 19% das crianças inquiridas relataram cefaleia e 18% dos pais consideraram que os seus filhos sofriam de cefaleia.

Outro estudo, recente, mostrou que em 81.1% das crianças com cefaleia na faixa etária dos [8-16 A] havia história familiar positiva e que a associação mais comum era o progenitor materno ter cefaleia em 56.7% dos casos (Ozge *et al.*, 2007). Esta tendência foi mais evidente nas crianças do sexo feminino e que tinham EMI. Verificou-se, também, haver nestas crianças uma significativa proporção (43%) de parentes em segundo-grau que sofriam de cefaleia. Outro factor comumente descrito e estudado, tal como em Ozge *et al.* (2007) foi o facto de que ser o primeiro filho de uma família é um forte factor preditivo de vir a desenvolver qualquer tipo de cefaleia.

Este padrão familiar, geralmente do lado materno, foi igualmente descrito num estudo de Messinger *et al.* (1991), em que a prevalência de cefaleia era de 64% quando nenhum dos progenitores tinha cefaleia, 85% quando um tinha cefaleia e 98% quando ambos sofriam de cefaleia.

A estrutura socio-económica tem importantes implicações na cefaleia. De maneira geral, a prevalência da cefaleia em crianças e adolescentes parece estar associada à classe social. Sillanpää *et al.*, em 1991, mostraram haver uma forte associação entre o baixo estrato socio-económico e a alta prevalência de cefaleias em crianças pré-escolares, aliada a uma maior prevalência de cefaleia recorrente em raparigas. Outro importante estudo, de Carlsson *et al.*, em 1996, constatou que a cefaleia em crianças era mais comum em distritos com altas taxas de desemprego e não houve diferenças significativas entre crianças com EMI e CTT, tal como citado em Ozge *et al.* (2007).

Kroner-Herwig *et al.* (2007b) estudaram os factores de risco biopsicossociais para cefaleia em crianças e adolescentes alemães dos 9 aos 14 anos de idade, numa tentativa de melhorar a predição da sua ocorrência, permitindo a generalização de resultados à população em causa. Analisaram variáveis controlo-idade e sexo - e variáveis independentes – relacionadas com a saúde; socioeconómicas; familiares; escolares; actividades extra-curriculares/pares e variáveis psicológicas. As variáveis familiares são responsáveis por pequenas variações na ocorrência de cefaleia, contrariamente ao modelo que integra a idade e o sexo. Todas as variáveis relacionadas com a Escola são factores preditivos significativos de cefaleia mensal e semanal. Múltiplas dificuldades relacionadas com a actividade escolar, tais como receio de falhar, má relação com professores ou colegas, e a sua ocorrência repetida levam a cefaleia recorrente. Dispendir mais de 2 horas diárias em trabalhos escolares após as aulas aumenta a

probabilidade de cefaleia em mais de 80%. Surpreendentemente, não se provou a associação de um alto grau de actividade física à prevenção da ocorrência de cefaleia.

O número de amigos tem uma relação directamente proporcional com a cefaleia: um número de amigos ≥ 9 provou ser um factor de risco em todos os modelos de avaliação de variáveis e é dificilmente explicável. Ver televisão (TV) é, também, um factor de risco consistente, embora não assuma tanta influência como seria esperado (aumento do RR até 20%)

Relativamente às variáveis psicológicas, níveis elevados de depressão/ansiedade medidos pelo teste de avaliação psicológica *Child Behaviour Checklist* associavam-se a maiores índices de cefaleia.

As características clínicas das cefaleias em crianças são outro aspecto fundamental. No estudo de Ozge *et al.* (2007) a prevalência de cefaleia entre os participantes era de 49.2%, sendo que 10.4% se devia a EMI e 24.7% a CTT. As raparigas com idade superior a 12 anos obtiveram maior prevalência que os rapazes, embora predominassem em todos os grupos etários na CTT. A duração da cefaleia variava de 10 minutos a 3 dias, tendo a duração média de 2.09 ± 3.61 horas. Verificou-se que a duração era superior em crianças com EMI comparativamente à CTT. As crianças com 12 anos tinham a maior duração da cefaleia, opondo-se a durações inferiores em crianças mais novas.

A qualidade da cefaleia era descrita como “em aperto” (14.4%), “pulsátil” (41.4%), “em pressão” e “em martelo” (6%). A cefaleia pulsátil foi a qualidade mais frequentemente descrita, mostrando um padrão tendencial em ambos os géneros e tipos de cefaleia. Apesar da qualidade pulsátil ser comumente referida em crianças com EMI, verificou-se neste estudo que aquela aumentava linearmente com o aumento da idade, em ambos os géneros e para todos os tipos de cefaleia.

De igual modo se constatou que na CTT a qualidade pulsátil, apesar de rara, não deve constituir critério de exclusão para o seu diagnóstico em crianças.

A localização mais comum foi a frontal (38.6%) bilateralmente. A localização da dor foi bilateral em 20.2%, difusa em 11.3%, têmporas em 12.1%, supra-orbitária em 8.4%, suboccipital e unilateral em 5.4% e 4% respectivamente. A localização unilateral não mostrou diferenças estatísticas significativas quer no género quer no tipo de cefaleia.

No que diz respeito aos sintomas associados as queixas mais frequentemente referidas eram a fonofobia (34.1%) e a náusea em 26.7%. Vómitos, vertigens e fotofobia foram relatadas em 15.1%, 13.4% e 12.7%, respectivamente. Constatou-se que as náuseas predominavam nos rapazes com CTT e os vómitos em raparigas com CTT, enquanto que a fonofobia mostrou padrão tendencial para ambos os géneros e tipo de cefaleia, excepto em rapazes com EMi.

Averiguou-se, ainda, a predisposição para enjoar em viagens e a prevalência obtida foi de 44.9% nos participantes com maiores taxas no grupo da EMi que o da CTT (53.2% vs 46.2%, $p = 0.01$).

O exceso de exposição à luz solar foi o principal factor desencadeante da cefaleia. Outros factores também mostraram forte associação: o estudo árduo e intenso (25.5%); ver TV (24.4%); exercício físico (18.7%); saltar refeições (18%); comer gelados (16.2%); stress escolar (14.4%); exposição em excesso ao tempo frio (13.0%) e comer chocolate (3.8%).

Dos factores analisados, somente o stress escolar e o estudo árduo e intenso mostraram padrão tendencial aumentado apenas nas raparigas com EMi ou CTT.

Entre os factores de alívio, comer e tomar analgésicos mostrou forte associação em raparigas com CTT.

Como apresentação temporal frequente, cerca de 51.7% das crianças referiram que a cefaleia tinha início após o meio-dia, enquanto que 38.5% referiram início matinal. Início após a meia-noite não foi referido por nenhuma criança. Em 57% das crianças a cefaleia ocorria unicamente durante a época escolar, sendo que em somente 20.5% a cefaleia ocorria só aos fins-de-semana. O absentismo escolar devido a cefaleia mostrou um padrão tendencial significativo para os rapazes com EMi e raparigas com CTT.

Noutro estudo de Kroner-Herwig *et al.* publicado na *Cephalalgia*, em 2007a, abrangendo a faixa etária dos 7 aos 14 anos, obtiveram-se prevalências entre 5.4% a 7.5% para a EMi, 18.5% para a CTT e 27% não classificável, de acordo com os critérios da ICHD-II. Não houve diferenças estatísticas significativas de género relacionadas com o tipo de cefaleia. Verificou-se que a prevalência de EMi aumentava com a idade. A CTT mostrou diferenças na ocorrência nos diferentes grupos etários. A percentagem de crianças com EMi recorrente (≥ 1 /semana:18.5%) foi superior à da CTT (8.5%).

A intensidade da cefaleia correlacionava-se positivamente com a frequência das crises, sendo consideravelmente superior na EMi e apresentando intensidade média ligeiramente superior no género masculino. Cerca de 85.7% das crianças com EMi tinham cefaleias de intensidade média a elevada, enquanto que na CTT a prevalência era de 6.7%.

Relativamente à duração, em aproximadamente 1/3 (30.8%) esta foi de 1 a 2 horas e em 28% os episódios tiveram duração inferior. Contudo, uma elevada percentagem de crianças com EMi (72.6%) sofreu episódios de cefaleia com duração superior a 2 horas, comparativamente a crianças com CTT (25.7%).

Os sintomas neurológicos focais foram raros, mesmo entre as crianças com EMi. As características clínicas associadas à EMi comumente referidas foram a fonofobia e

fotofobia (81.5% e 78%) e agravamento com a actividade física em 87.4% das situações.

A dor é um importante factor que deve ser considerado em todas as crianças que padecem de cefaleia. Por conseguinte, muitos dos estudos de cefaleias em crianças avaliam a dor e problemas associados.

No estudo de Ozge *et al.* (2007), verificou-se que as crianças mais novas vivenciaram dor mais intensa e as mais velhas dor generalizada “em aperto”.

Tal como em Kroner-Herwig *et al.* (2007a) e já anteriormente avançado noutros estudos, as crianças com EMI sofrem de dor mais intensa e incapacitante que as que têm CTT (86.6% vs 68.5%), independentemente do género (Wober-Bingol *et al.*, 2004; Abu-Arefeh & Russel, 1994).

Verificou-se, ainda, haver uma relação próxima entre a frequência dos episódios de cefaleia e outros problemas dolorosos como dor abdominal e lombar (Kroner-Herwig *et al.*, 2007a). Esta relação foi mais evidente em crianças com EMI do que com outros tipos de cefaleia. Aliado a este facto, as crianças com cefaleia apresentavam maior prevalência de doenças crónicas.

A associação de diferentes tipos de dor (cefaleia, dor abdominal e dor lombar) compreende uma síndrome de “propensão para a dor” (“pain proneness”), repercutindo-se ao longo da vida numa maior vulnerabilidade.

Um estudo Tailandês, com o intuito de verificar a consistência dos actuais critérios de classificação das cefaleias, comparou o diagnóstico clínico com o diagnóstico baseado nos critérios da ICHD II em 375 crianças com cefaleia primária (Ruangsawan & Sriudimkajorn, 2007). A prevalência da EMI foi superior à da CTT (35.2% vs 12.5%). Importa referir que em 19% dos casos não se obteve diagnóstico concreto de EMI ou CTT, sendo que 33.3% eram EMI prováveis, 8.3% CTT prováveis e 10.7% não

puderam ser classificadas, visto não serem contemplados nos critérios da ICHD II. Em termos de resultados, o presente estudo demonstrou o aumento da sensibilidade e diminuição da especificidade dos critérios da ICHD II no diagnóstico da EMI pediátrica. Contudo, a duração das crises e a qualidade da cefaleia permanecem factores limitantes para o diagnóstico da EMI, sugerindo os autores do estudo uma abordagem distinta, separada, em crianças com idades inferiores a 10 anos.

Relacionando-se com a importância do diagnóstico das cefaleias em crianças, está o reconhecimento destas por parte dos pais. Neste âmbito, em Sasmaz *et al.* (2004), pretendeu-se determinar o grau de consciência dos pais para esta situação, bem como os factores que a podem eventualmente afectar. Integraram o estudo 2601 crianças com o diagnóstico de cefaleia. Constatou-se que 74% dos pais estavam cientes das cefaleias dos seus filhos.

Como factores que alteram o nível de consciência positivamente referem-se o tipo de EMI, o género feminino, ser primogénito, enjoo fácil em viagens, história familiar de cefaleia, número de membros da família e a idade materna. Foi, ainda, demonstrado que os pais que não trabalhavam fora de casa têm maior grau de consciência e que este não é alterado pelo estatuto financeiro e educacional.

4. Enxaqueca Migranosa (EMi)

4.1 Aspectos Genéticos/ Fisiopatologia

GENÉTICA

Sabe-se, hoje, que qualquer pessoa, desde que tenha estímulos suficientemente intensos, pode vivenciar uma crise de enxaqueca migranosa. No entanto, este facto não é condição *per se* para que se esteja perante EMi, pois esta compreende episódios de crises repetidos e não um episódio singular.

A constatação de que a EMi ocorre em membros de uma mesma família sugere que factores genéticos estejam implicados no desenvolvimento das crises.

Contudo, também se verificou que factores externos e outros internos alteram o limiar da crise. Deste modo, pode dizer-se que a EMi é uma entidade multifactorial, o que fica evidente nos estudos actuais.

O estudo da base genética permite aprofundar os conhecimentos na área e descobrir fármacos específicos e, futuramente, criar testes diagnósticos específicos para os seus eventuais subtipos.

Há vários estudos envolvendo famílias com gémeos e o modo de herança. Estudos em gémeos evidenciaram taxas de concordância superior em gémeos univitelínicos comparativamente aos não univitelínicos (Gervil *et al.*, 1999).

Estudos clássicos mostram que aproximadamente 50% das crianças que sofrem de EMi têm pelo menos um dos pais acometidos. Outros estudos, encontraram pelo menos um familiar de primeiro grau acometido em 85% dos casos (D'Amico *et al.*, 1991). Mais recentemente, e recorrendo a técnicas epidemiológicas mais avançadas, verificou-se que familiares em primeiro grau de pacientes com EMi sem aura têm um risco aumentado de 1,9 de vir a

apresentar essa entidade e que os familiares de pacientes com EMI com aura têm um risco aumentado igual a 4.

No que diz respeito aos estudos moleculares, a pesquisa dos factores genéticos de risco para doenças paroxísticas traz uma série de problemas clínicos, genéticos e estatísticos. Clinicamente é muito difícil definir se determinada pessoa é ou não afectada e distinguir os portadores dos genes.

Um dos métodos utilizados para identificar os genes candidatos para doenças multifactoriais é a localização de genes que causam variantes mendelianas.

Na EMI as variantes raras integram a Migrânea Hemiplégica Familiar (MHF) e a arteriopatía cerebral autossómica dominante com enfartes subcortícaís e leucoencefalopatía (CADASIL, do inglês *Cerebral Autosomic Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*). Ambas apresentam um claro padrão de herança.

A MHF é um subtipo de EMI com Aura com herança mendeliana. Os portadores sofrem crises com hemiparésia e pelo menos 2 sintomas típicos de aura, de duração média de 60 minutos, seguidos da cefaleia. Numa minoria, as crises são atípicas, com aura durando até 5 dias e sinais de encefalopatía difusa, deflagrados por traumatismo crânio-encefálico menor.

Em 1993 descobriu-se a associação entre a MHF e o cromossoma 19p13 e que somente 50% das famílias acometidas eram portadores. O gene teve o nome de CACNA1A e codifica a subunidade 1 α do canal de cálcio neuronal dependente de voltagem do tipo P/Q. Descreveram-se 17 mutações para esse gene, que determinavam MHF pura ou formas associadas a ataxia episódica.

Existem mais dois tipos de MHF recentemente descobertos: a MHF-2 associada ao cromossoma 1 (1q23) e cujo gene se denominou de ATP 1A2 e a MHF-3 em que a mutação Q1489K ocorre no gene SCN1A. Na MHF-2 o gene codifica a subunidade 2 α da

bomba sódio/potássio e estão descritas mais de 20 mutações. O terceiro tipo de MHF apresenta uma única mutação e codifica um canal de sódio voltagem dependente.

A MHF-1 reveste-se de particular importância, por ser uma das principais descobertas genéticas na área da migrânea. Está associada à disfunção de canais de cálcio P/Q e a mutação condiciona uma diminuição do limiar para a abertura dos canais de cálcio com aumento da velocidade da Depressão Alastrante de Leão (DAL).

Na MHF-2 as mutações diminuem a afinidade para o potássio, reduzindo a sua clearance e aumentando a susceptibilidade à DAL, enquanto que na MHF-3 a mutação condiciona um influxo persistente de sódio levando a uma maior excitabilidade neuronal e, hipoteticamente, por aumento do glutamato e potássio no espaço extracelular levaria à deflagração da DAL.

Um aspecto interessante prende-se com a questão de que a EMI possa compartilhar algumas características clínicas com várias canalopatias neuromusculares e neurológicas, a saber: crises de horas ou dias e com deflagradores específicos; expressão relacionada com o género; início na puberdade e melhoria após os 40 anos. Por exemplo, na EMI, na migrânea basilar e na MHF (ela própria uma canalopatia) a cefaleia e os sintomas de aura podem ser idênticos.

FISIOPATOLOGIA

Actualmente, a EMI é considerada um processo primariamente neuronal. Subjacente encontra-se um córtex cerebral hiperexcitável, sobretudo no lobo occipital, que sofre múltiplas influências genéticas que cursam com alterações a nível dos canais iónicos neuronais [Figura 3]. Concomitantemente, estas levam à diminuição do limiar para uma variedade de factores externos e /ou internos que deflagram episódios de excitação neuronal regional seguida da depressão cortical alastrante/DAL. A DAL representa uma

Junho de 2008

onda de propagação lenta (cerca de 2-6 mm/min) de despolarização neuronal e é o factor-chave inicial que provoca a aura e a activação do sistema trigeminovascular.

A fase da Aura é acompanhada de fenómenos transitórios focais somatossensitivos (visuais, disestesias, hemiparesia, afasia) que se pensa, deverem-se a despolarização neuronal regional e a oligemia causada pela DAL. A oligemia cortical sustida acompanha-se de extravasamento de proteínas plasmáticas dos vasos durais e da activação de eferências das meninges. O resultado final destes eventos visa aumentar a expressão da cFOS (proteína- marcador funcional da actividade dos neurónios no cérebro) no núcleo do trigémio a nível do tronco cerebral.

O papel desempenhado pelos núcleos do tronco cerebral é, ainda, motivo de alguma controvérsia. Por um lado pensa-se que o locus ceruleus e o núcleo da rafe dorsal actuem como “geradores da EMI”, iniciando sinais noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos para o córtex e vasos durais, enquanto que alguns investigadores afirmam ser a DAL o fenómeno inicial responsável e o tronco cerebral um mero participante “passivo” que vai favorecer a hiperexcitabilidade central do trigémio.

A área que gera dor localiza-se no tronco cerebral-na sua parte rostral - na transição entre a ponte e o mesencéfalo- tendo sido já demonstrada por PET (Weiller *et al.*, 1995).

Nela localizam-se as seguintes estruturas: substância cinzenta periaqueductal, núcleo dorsal da rafe e locus ceruleus. São áreas com actividade antinociceptiva, o que leva a crer que não geram a dor mas sim a modulam.

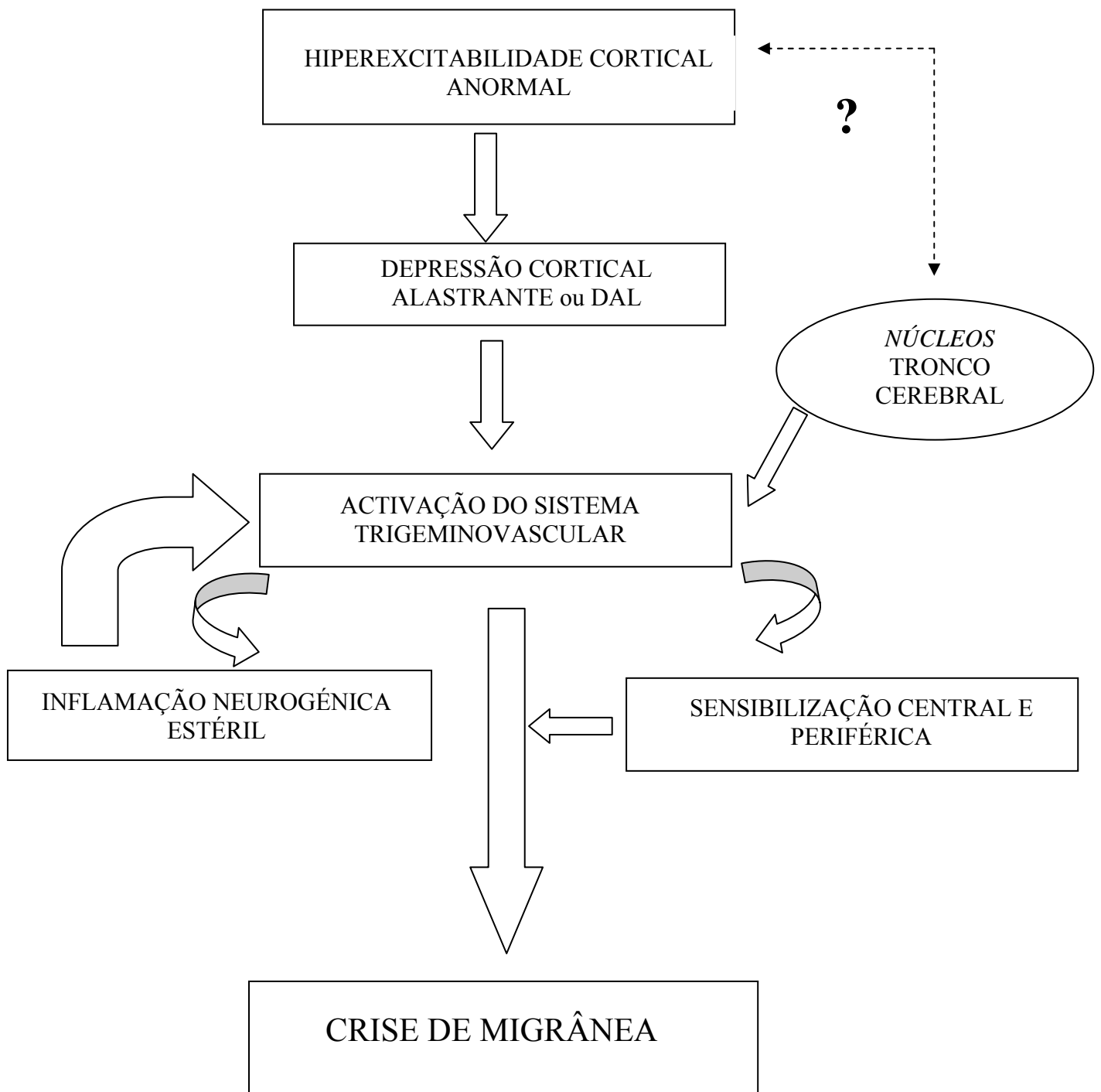


Figura 3- Patofisiologia da Migrânea. Traduzido e Adaptado a partir de Lewis, D.W. 2007, '*Headaches in Children and Adolescents*', Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care., Jul; 37(6):207-46. Review.

Concentrações elevadas de ferro foram encontradas na substância periaqueductal de pacientes com EMI sem aura e EMI crónica (Welch *et al.*, 2001).

Apesar da DAL explicar a aura somatossensitiva, somente cerca de 30% das crianças e adolescentes vivenciam a aura. Assim sendo, o processo que leva à dor pode ocorrer na ausência da percepção de aura. São dois os mecanismos que se pensa serem os geradores dos fenómenos dolorosos na EMI: 1) a inflamação neurogénica dos vasos meníngeos e 2) fenómenos de sensibilização periférica e central de aferências do trigémio.

Como supra-citado, na DAL ocorre dilatação vascular com ocorrência de extravasamento de proteínas plasmáticas dos vasos durais e posterior activação de aferências trigeminais. Nesta fase ocorre a inflamação neurogénica dos vasos durais e da pia-máter, tendo sido até à data identificados quatro possíveis neurotransmissores dentro das fibras do sistema trigeminovascular, potencialmente envolvidos na indução da inflamação neurogénica – as taquicininas, como a substância P e a neurocinina A, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (PRGC) e o octapeptídeo colecistoquinina (CCK-8).

Esta cascata inflamatória estimula aferências nociceptivas levando ao desencadear da dor. No entanto, muitos são os investigadores que se questionam se será a inflamação sozinha suficiente para produzir os fenómenos dolorosos na EMI. Uma característica relacionada com este facto é a constatação de que simples actividades como tossir ou subir escadas intensificam grandemente a dor durante a crise.

Estudos demonstraram que os neuropeptídeos vasoactivos envolvidos na inflamação neurogénica não são capazes de produzir dor nem apresentam propriedades que permitam potencializar os efeitos nociceptivos de substâncias reconhecidamente algogénicas. Como tal, a dor dever-se-á a outras substâncias com propriedades vasoactivas, de entre as quais o óxido nítrico (NO) e a bradicinina (BC) merecem especial atenção. O NO apresenta potente actividade vasodilatadora e conhecido envolvimento nos processos nociceptivos,

enquanto que a BC, agente de origem endógena, possui enorme potencial algogénico, participando nos processos inflamatórios e com igual actividade vasodilatadora.

Esta evidência, juntamente com estudos e pesquisa subsequentes, levou ao conceito de “sensibilização” das aferências vasculares trigeminais, em que os circuitos periféricos e centrais se tornam excepcionalmente susceptíveis a estímulos mecânicos, térmicos e químicos. Tornam-se de tal modo sensíveis que, hipoteticamente, qualquer estímulo pode ser percebido como doloroso, levando ao desenvolvimento de Alodinia.

Neste sentido, estudos recentes levados a cabo por Burstein *et al.* (2000) verificaram que quando a crise de EMI se prolonga durante muito tempo ocorre o fenómeno de alodinia, com dor à movimentação da cabeça e à estimulação do couro cabeludo.

Tais fenómenos condicionam o aparecimento de sensibilização secundária do sistema trigeminal, sendo que a sensibilização do neurónio central ocorre com estimulação repetitiva do aferente primário e libertação contínua de glutamato na sinapse com o neurónio de 2ª ordem.

Posteriormente, segue-se a remoção de moléculas de Mg^{2+} dos receptores NMDA, dando acesso à entrada de cálcio e a consequente alteração dos genes em cada uma dessas células. Em suma, o cérebro de um paciente com EMI apresenta elevado grau de excitabilidade neuronal, alterações no funcionamento dos canais iónicos, sobretudo nos de cálcio, repercutindo-se em disfunções no metabolismo energético neuronal e baixos níveis de Mg^{2+} .

4.2 Diagnóstico / Diagnóstico Diferencial/ Peculiaridades

O diagnóstico da EMI permanece essencialmente baseado na clínica através das informações obtidas do paciente. A International Headache Society (IHS) estabeleceu, com início em 1988, o “gold standard” para a definição de critérios.

Junho de 2008

No entanto, estes aplicavam-se apenas a pacientes adultos com EMi, deixando de fora crianças e adolescentes e apresentando muito baixa sensibilidade nesta população.

Deste modo, a IHS tem vindo a alterar os critérios de modo a que estes possam ser aplicados a faixas etárias inferiores.

Em 2004, os critérios foram revistos, tendo sido publicada a International Classification of Headache Disorders (ICHD-II), com as seguintes principais modificações:

1. A redução da duração mínima das crises de 2 horas para 1 hora na EMi sem aura e a aceitação da localização bifrontal da cefaleia;
2. Sintomas como fonofobia e fotofobia podem ser inferidos através dos comportamentos das crianças (ficar num quarto escuro e em silêncio);
3. Reclassificação do subgrupo da migrânea com aura em: aura típica com cefaleia migranosa (1.2.1); aura típica com cefaleia não migranosa (1.2.2); aura típica sem cefaleia (1.2.3), MHF (1.2.4), migrânea hemiplégica esporádica (1.2.5) e migrânea do tipo basilar (1.2.6);
4. Inclusão no subgrupo das complicações da migrânea: migrânea crónica (1.5.1), aura persistente sem enfarte (1.5.3) e crise epiléptica desencadeada por migrânea (1.5.5).
5. A migrânea hemiplégica foi transferida do grupo da migrânea para o das neuralgias cranianas (grupo 13);
6. Retirou-se a hemiplegia alternante da infância do subgrupo das Síndromes periódicas da infância/ Precursores de migrânea, e foram incluídas a migrânea abdominal (1.3.2) e os vômitos cíclicos (1.3.1);
7. Inclusão da nova subdivisão para a cefaleia do tipo- tensão episódica, frequente e infrequente.

Muitos autores consideram que as alterações trazidas pela ICHD-II em relação ao ICHD-I repercutiram-se numa maior sensibilidade de critérios diagnósticos da EMI nesta faixa etária, embora permaneça consideravelmente baixa, em detrimento de uma alta especificidade.

Neste âmbito, Lima e colaboradores, em 2005, compararam critérios do ICHD-I e ICHD-II para o diagnóstico de EMI com e sem aura, num grupo de crianças e adolescentes atendidos num serviço especializado em cefaleias na infância (citado em Arruda & Guidetti, 2007). Verificaram que segundo os critérios da ICHD-I a sensibilidade foi de 21% para a EMI sem aura e de 27% para a EMI com aura, enquanto que, usando os critérios da ICHD-II, a sensibilidade foi, respectivamente, 53% e 71%.

Segundo os critérios da ICHD-II, o diagnóstico de EMI na infância e adolescência deve cumprir os seguintes critérios (Tabela 3):

TABELA 3. Critérios diagnósticos da ICHD-II para a EMI com e sem Aura

MIGRÂNEA SEM AURA (ICHD-II 1.1)

- (A) Mais de 5 crises, preenchendo os critérios de B a D
- (B) Cefaleia com duração entre 1 a 72 horas
- (C) Cefaleia preenchendo pelo menos 2 dos 4 seguintes:
 - Localização bilateral ou unilateral (frontal/temporal)
 - Qualidade pulsátil
 - Intensidade moderada a forte
 - Agravada pelas actividades físicas rotineiras
- (D) Pelo menos 1 dos sintomas está associado à cefaleia:
 - Náusea e/ou vômitos
 - Fotofobia e fonofobia

MIGRÂNEA COM AURA (ICHD-II 1.2)

- (A) Pelo menos 2 crises, preenchendo os critérios (B) abaixo
 - (B) Aura com pelo menos 1 dos seguintes itens, mas sem parésia motora:
 - Sintomas visuais completamente reversíveis incluindo características positivas
 - Sintomas sensitivos completamente reversíveis incluindo características positivas e/ou características negativas
 - Discurso disfásico completamente reversível
 - (C) Pelo menos 2 dos seguintes itens:
 - Sintomas visuais homónimos e/ou sintomas sensitivos unilaterais
 - Pelo menos 1 dos sintomas de aura desenvolve-se gradualmente em 5 minutos e/ou sintomas diferentes ocorrem em sucessão em 5 minutos
 - A cefaleia começa durante a aura ou segue-se nos 60 minutos seguintes
-

O diagnóstico diferencial de EMI deve ser feito essencialmente com a Migrânea Hemiplégica Familiar (MHF) e com a Migrânea Hemiplégica Esporádica.

Clinicamente, a MHF é uma migrânea associada a aura e acompanhada de características “stroke-like”, com algum grau de hemiparesia. Este facto é contemplado nos critérios da ICHD-II, em que é necessária a presença da hemiparesia, obrigatoriamente contralateral à cefaleia (tabela 4). O surgimento de défices focais agudos no contexto de cefaleia obriga à investigação subsequente de situações como hemorragia intracranéana, AVC, tumor ou malformações vasculares. Também as convulsões parciais complexas ou intoxicação com simpaticomiméticos devem ser consideradas. Em qualquer uma das situações deve ser realizado exame imagiológico (RMN ou Angio-RMN) e EEG.

Relativamente à migrânea hemiplégica esporádica (ICHD-II 1.2.5), é uma entidade clínica recentemente incluída na ICHD-II e pretende abranger os pacientes que apresentam início abrupto de sinais neurológicos focais ou episódios repetitivos de sintomas neurológicos focais e sem história familiar. Contudo, os critérios diagnósticos são os mesmos da MHF, excepto na obrigatoriedade de um familiar de primeiro ou segundo grau afectado.

TABELA 4. Critérios diagnósticos da ICHD-II para a Migrânea Hemiplégica Familiar

MIGRÂNEA HEMIPLÉGICA FAMILIAR (ICHD-II 1.2.4)

- (A) Preenche os critérios para EMI com aura *e*
- (B) Aura consistindo em parésia motora completamente reversível e pelo menos *um* dos seguintes itens:
 - Sintomas visuais completamente reversíveis incluindo características positivas e/ou características negativas
 - Sintomas sensitivos completamente reversíveis incluindo características positivas
 - Distúrbio de discurso disfásico completamente reversível
- (C) Pelo menos *dois* dos seguintes itens
 - Pelo menos um sintoma de aura desenvolve-se gradualmente em > 5 minutos
 - Cada sintoma da aura dura > 5 minutos e < 24 horas
 - A cefaleia que preenche os critérios para EM sem aura começa durante a aura ou segue o início desta dentro de 60 minutos
- (D) Pelo menos *um* parente de primeiro ou segundo-grau com crises preenchendo de A-C
- (E) Pelo menos um dos seguintes:
 - História, exame físico e neurológico não sugerem qualquer doença orgânica ou a história ou exames físico ou neurológico sugerem mas é excluído após investigação

Além destas duas entidades, importa referir duas síndromes periódicas da infância, precursoras da migrânea e que foram recentemente incluídas na ICHD-II: Síndrome de vômitos cíclicos (1.3.1) e Migrânea abdominal (1.3.2).

A primeira caracteriza-se por episódios recorrentes de vômitos graves, incoercíveis, intercalados por intervalos livres de sintomas (Tabela 5). Distintamente, durante o ataque, a criança tem > 4 vômitos/h em comparação com outras causas de vômito crónico de causa gastrointestinal. A idade de início ronda os 5 anos, com igual afectação de ambos os géneros e idade de diagnóstico rondando os 8 anos. Os vômitos cíclicos são uma forma precoce de migrânea, podendo evoluir para migrânea abdominal e, mais tarde, para enxaqueca migranosa típica do adulto.

TABELA 5. Critérios diagnósticos da ICHD-II para os Vômitos Cíclicos

VÔMITOS CÍCLICOS (ICHD-II 1.3.1)

Descrição:

Episódios recorrentes de ataques, estereotipados no paciente, com vômitos e náusea intensa. Ataques associados a palidez e letargia. Há resolução completa dos sintomas entre os ataques.

Critérios diagnósticos:

- A. Pelo menos 5 ataques preenchendo os critérios de B e C.
 - B. Ataques episódicos, estereotipados de náusea intensa e vômitos que duram 1-5 dias
 - C. Vômitos ocorrem pelo menos 5 vezes/hora num mínimo de 1 hora de duração
 - D. Livre de sintomas entre os ataques
 - E. Não atribuível a outra alteração/doença. Anamnese e exame físico não mostram sinais de doença gastrointestinal
-

A segunda entidade, a Migrânea Abdominal, compreende uma desordem idiopática, recorrente, que ocorre principalmente em crianças em idade escolar e caracteriza-se por episódios vagos, na linha média ou periumbilical de dor abdominal (Tabela 6).

Os episódios podem estar associados a palidez ou *flushing* e é comum o relato dos pais acerca de olheiras nos filhos. É frequentemente identificada entre os 3 e os 10 anos e ocorre em pacientes com forte história familiar de enxaqueca migranosa. Raramente persiste na idade adulta, embora estudos longitudinais sugiram uma evolução para formas mais típicas de enxaqueca.

Junho de 2008

Tal como na síndrome dos vômitos cíclicos, a chave desta entidade é reconhecer a existência de um padrão recorrente de sintomas e excluir doenças gastrointestinais ou renais com adequada investigação complementar.

TABELA 6. Critérios diagnósticos da ICHD-II para a Migrânea Abdominal

MIGRÂNEA ABDOMINAL (ICHD-II 1.3.2)

Descrição:

Alteração idiopática recorrente observada principalmente em crianças e caracterizada por dor abdominal na linha média, que se manifesta em ataques que duram 1-72 horas com normalidade entre os episódios. A dor apresenta intensidade moderada a grave e associa-se a sintomas vasomotores, náuseas e vômitos.

Critérios diagnósticos:

- A. Pelo menos 5 ataques preenchendo os critérios de B-D
 - B. Ataques de dor abdominal com duração entre 1-72 horas
 - C. Dor abdominal tem todas as seguintes características:
 - 1. Localização na linha média, periumbilical ou mal localizada
 - 2. “*dull or just sore quality*”
 - 3. Intensidade moderada a grave
 - D. Durante a dor abdominal, pelo menos 2 dos seguintes:
 - 1. Anorexia
 - 2. Náusea
 - 3. Vômitos
 - 4. Palidez
 - E. Não atribuível a outra alteração/doença. Anamnese e exame físico não mostram sinais de doença gastrointestinal ou renal ou tais doenças foram excluídas apropriadamente.
-

5. Cefaleia do Tipo-Tensão (CTT)

5.1 Fisiopatologia/Aspectos genéticos

Desconhece-se a fisiopatologia da cefaleia do tipo- tensão (Arruda & Guidetti, 2007).

É frequente haver alguma dificuldade na distinção entre CTT e EMi, sobretudo em crianças. Deste modo, existem duas teorias que explicam a relação entre estes dois tipos de cefaleias primárias: o modelo do *continuum* e a Teoria do espectro.

No modelo do *continuum* é defendido que a EMi e a CTT são cefaleias que integram o mesmo espectro fisiopatológico, encontrando-se a CTT num extremo, com cefaleia de baixa intensidade e sem sintomas acompanhantes, e a EMi no extremo oposto, com cefaleia de intensidade moderada a forte e vários sintomas associados, muitas vezes com aura.

Em oposição a este modelo, a teoria do espectro defende a ideia que as duas cefaleias são distintas em termos fisiopatológicos.

Os factores genéticos têm vindo a ser estudados e determinados. Estudo com gémeos afirma que aqueles intervêm na cefaleia do tipo-tensão episódica (CTTE) frequente, enquanto que a CTTE infrequente sofreria influências essencialmente ambientais (Russel & Levi, 2006). Relativamente à cefaleia tipo-tensão crónica (CTTC), familiares em primeiro grau de pacientes que sofram deste tipo de cefaleia, apresentam risco três vezes superior de vir a ter CTTC (Ostergaard *et al.*, 1997). Esta terá, provavelmente, um padrão hereditário multifactorial (Russel *et al.*, 1999).

Assim sendo, a menor influência de factores genéticos na CTT do que na EMi faz supor que sejam entidades separadas e que não fazem parte de um *continuum* de cefaleias.

5.2 Diagnóstico/Diagnóstico Diferencial/Peculiaridades

Nos critérios de 2004 da ICHD, a CTT (Tabela 7) foi dividida em três categorias: *CTTE infrequente* (2.1), *CTTE frequente* (2.2) e *CTTC* (2.3). Existe, ainda, um quarto subtipo que integra a entidade *provável CTT* (2.4).

Cada um dos tipos encontra-se subdividido mediante a ausência ou presença de hiperestesia do pericrânio (“pericranial tenderness”).

TABELA 7. Critérios diagnósticos da ICHD-II para a Cefaleia do Tipo -Tensão

CEFALEIA DO TIPO TENSÃO (ICHD-II 2)	
A.	Pelo menos 10 episódios preenchendo os critérios de B-D
B.	Cefaleia com duração entre 30 minutos a 7 dias
C.	Cefaleia apresenta, pelo menos, duas das seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. localização bilateral 2. qualidade em “aperto/pressão”, não pulsátil 3. intensidade leve a moderada 4. não agravada pela actividade física rotineira como andar ou subir escadas
D.	Ambos os critérios seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ausência de náusea ou vômitos 2. Não mais que um de fotofobia ou fonofobia
E.	Não atribuível a outra alteração

A distinção entre infrequente, frequente e crónica relaciona-se com o número de cefaleias por mês: *infrequente* (<1/mês) ; *frequente* (>1/mês e < 15/mês) e *crónica* (> 15/mês).

A CTT apresenta determinadas características clínicas que auxiliam no seu diagnóstico.

No entanto, as crianças e adolescentes que sofrem de CTT referem sintomas semelhantes aos dos adultos, embora com ligeiras modificações (Lewis, 2007).

De um modo geral, as crianças com este tipo de cefaleia não preocupam os pais, podendo, em alguns casos, nem chegar a referir a cefaleia, dada a baixa intensidade. Não costuma interferir de modo negativo nas actividades da criança, ao contrário da EMI. O padrão temporal não é típico, e a cefaleia tanto ocorre de manhã, ao acordar, como ao fim do dia, depois das actividades escolares. Tem habitualmente intensidade leve a moderada, localização bilateral e qualidade em pressão ou aperto. A qualidade pulsátil é raramente referida. A dor acomete a região frontal e temporal frequentemente e menos a região

occipital e o pescoço. Uma minoria refere fotofobia ou fonofobia e não se associa a náuseas ou vômitos. Contrariamente à migrânea, não são observados sintomas como dor abdominal ou outros precursores prévios ao desenvolvimento de CTT.

Em questionários distribuídos por Aromaa *et al.* (1998) a familiares de crianças para comparar a EMI e a CTT, verificou-se que aquelas com CTT referiam menos frequentemente dor abdominal, náuseas, vertigem, alterações visuais, sudorese, vômitos ou recorrência a quarto escuro para alívio da dor (Aromaa *et al.*, 1998).

Uma vez que a CTT se acompanha de sintomas de baixa intensidade, não é raro o diagnóstico ser adiado e ocorrer a eventualidade de deixar escapar a detecção de uma cefaleia secundária, com consequências graves e por vezes deletérias.

Contudo, também as cefaleias secundárias podem cursar com características sintomatológicas de uma CTT.

É, pois, necessário, um procedimento diagnóstico minucioso, incluindo anamnese, exame físico completo e, em certos casos, investigação complementar recorrendo a estudos laboratoriais ou neuroimagem.

6. Critérios para Estudo Imagiológico das Cefaleias

Diversos estudos mostram a baixa incidência de cefaleias secundárias na infância e adolescência, constituindo aquelas, causa rara de cefaleia crónica.

Compreende-se, pois, que não obstante este facto, tanto pais como profissionais de saúde colocam frequentemente essa hipótese. Na maioria dos países europeus cabe ao médico de família a referência dos pacientes para serviços especializados, sendo a cefaleia a causa mais frequente de pedido de consulta de neurologia pediátrica, com 1 em cada 3 crianças (citado em Arruda & Guidetti, 2007).

Uma anamnese detalhada e um EO completo permitem recolher informação suficiente para excluir situações mais graves. Os ECD frequentemente usados no estudo subsequente de cefaleia com padrão recorrente são os testes laboratoriais-Hemograma completo, Bioquímica, Urina II, serologia bacteriana e vírica - ElectroEncefaloGrama (EEG) e Neuroimagiologia. A Academia Americana de Neurologia (AAN) reviu parâmetros práticos neste âmbito não tendo, no entanto, sido incluídas as cefaleias agudas e associadas a febre. Determinou-se que não há dados suficientes na literatura que suportem a recomendação no sentido de pedido rotineiro de estudos laboratoriais ou realização de Punção Lombar (Lewis, 2007).

O EEG não é recomendado como parte integrante da avaliação rotineira da cefaleia, uma vez que diversos estudos não mostraram vantagem significativa em diferenciar cefaleia primária de secundária (Lewis, 2007). Deste modo, o EEG não se tem mostrado imprescindível na distinção de uma EMI de outras cefaleias. Nas crianças em que se realiza o EEG e nos quais ocorrem paroxismos, não tem sido possível, até ao momento, estabelecer uma associação inequívoca entre cefaleia e risco aumentado de epilepsia.

Relativamente à neuroimagem, o papel desta encontra-se mais bem definido e a compilação de estudos pediátricos (Lewis, 2007) permitiu reunir as seguintes recomendações:

- a) Não está indicado a realização de estudo neuroimagiológico como rotina em crianças com cefaleia recorrente e exame neurológico normal;
- b) Estudo neuroimagiológico deve ser considerado em crianças com aspectos sugestivos de cefaleia secundária na anamnese: início recente de cefaleia grave, alterações no padrão da cefaleia ou disfunção neurológica;
- c) Estudo neuroimagiológico deve ser considerado sempre que haja alterações ao exame neurológico e/ou convulsões coexistentes.

Contudo, as cefaleias secundárias devem ser adequada e atempadamente reconhecidas pelos profissionais de saúde, (médicos de clínica geral, pediatras e neurologistas) devido à sua gravidade e implicações, quer na saúde da criança quer pelo risco de vida inerente a algumas situações. Existem, pois, determinados “sinais de alerta” que são sugestivos de cefaleia secundária, conforme é mostrado na Tabela 8.

TABELA 8. Sinais de alerta no diagnóstico de cefaleia secundária (“Bandeiras vermelhas”)

SINAL DE ALERTA	CONSIDERAR HIPÓTESE	EXAMES COMPLEMENTARES
Cefaleia início súbito	Hemorragia subaracnóide, lesão sangrante com efeito de massa, MAV, lesões que ocupam a fossa posterior.	Neuroimagiologia Punção Lombar(PL)
Cefaleia com padrão de piora progressiva	Lesões ocupando espaço, hematoma subdural, uso abusivo de medicação.	Neuroimagiologia
Cefaleia com doença oncológica ou doença sistêmica	Meningite, encefalite, doença de Lyme ,infecção sistêmica,colagenose,arterite.	Neuroimagiologia PL Biópsia Testes hematológicos
Sinal focal neurológico ou outros sintomas que não aura visual ou sensorial típicas	Lesões ocupando espaço, MAV, Colagenose.	Neuroimagiologia Avaliação p/colagenose
Papiledema	Lesões ocupando espaço,pseudotumor, encefalite, meningite.	Neuroimagiologia PL
Cefaleia desencadeada por tosse, exercício ou Valsalva	Hemorragia subaracnóide, lesões Ocupando espaço.	Neuroimagiologia Considerar PL
Cefaleia durante a gestação ou no pós-parto	Trombose do seio venoso, Dissecção aórtica, Apoplexia pituitária	Neuroimagiologia

A partir de Arruda, M.A. & Guidetti, V.(eds) 2007,*Cefaleias na Infância e Adolescência*, 1ª ed., Instituto Glia SP, Ribeirão Preto.

Ocasionalmente, a cefaleia “esconde” o desenvolvimento de um tumor cerebral ou outra alteração estrutural, sendo que a incidência anual de tumores cerebrais na infância é de cerca de 0,003% (J Neurooncol 1991;10:31-46). Estudos retrospectivos vieram ajudar a identificar os achados clínicos que, quando associados a cefaleia, são preditivos de estudo imagiológico positivo.

Neste Âmbito, o American College of Radiology (ACR) emitiu recentemente, em 2007, critérios para a realização de estudos imagiológicos em crianças com cefaleia.

Foram analisadas 5 variantes de apresentação clínica de cefaleia e estabelecidos critérios para diferentes exames imagiológicos com escala compreendida entre 1 a 9, sendo o 1 o menos apropriado e 9 o mais apropriado (Tabela 9):

- Cefaleia isolada sem sinais neurológicos ou dados característicos na anamnese;
- Cefaleia com sinais e sintomas neurológicos;
- Cefaleia com dados característicos na anamnese (diplopia, vômitos matinais, despertares do sono com cefaleia);
- Cefaleia aguda grave e ausência de história familiar de EMI;
- EMI com e sem aura sem achados neurológicos.

Foram considerados os seguintes exames imagiológicos: Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica com e sem contraste (TC-CE), Angiografia por Tomografia Computorizada (Angio-TC), Ressonância Magnética Crânio-Encefálica com e sem contraste (RMN-CE), Angiografia por Ressonância Magnética (Angio-RMN), Angiografia por catéter e SPECT (single photon-emission computed tomography).

TABELA 9. Critérios da ACR-2007 para as diferentes apresentações clínicas da cefaleia

VARIANTES CLÍNICAS	ESCALA DE CRITÉRIO
Cefaleia isolada sem sinais neurológicos ou dados característicos na anamnese	2 TC-CE c/s contraste, Angio-TC, RMN-CE c/s contraste, Angio-RMN, angiografia por catéter e SPECT
Cefaleia com sinais e sintomas neurológicos	8 TC-CE ,RMN-CE 2 SPECT, Angiografia por catéter
Cefaleia com dados característicos na anamnese (diplopia, vômitos matinais, despertares do sono com cefaleia)	9 RMN-CE 8 TC-CE 2 Angio-RMN , Angiografia por catéter,SPECT
Cefaleia aguda grave e ausência de história familiar de EMI;	9 TC-CE 8 RMN-CE 7 TC-CE, Angio-RMN 6 Angiografia por catéter 2 SPECT
EMI com e sem aura sem achados neurológicos	2 TC-CE,RMN-CE,Angio-RMN, Angiografia por catéter e SPECT

Traduzido e Adaptado a partir de Strain, J.D. 2007, 'ACR Appropriateness Criteria on headache-child', J Am Coll Radiol., Jan;4(1):18-23. Review.

7. Aspectos Psicológicos, Comorbilidades e Qualidade de Vida

Na infância, a cefaleia pode representar a expressão de problemas de cariz psicológico, tal como a ansiedade e depressão. Na sua base, estão muitas vezes implicados eventos de vida stressantes que despoletaram o início, a exacerbação e manutenção de um quadro de cefaleia (Mazzone *et al.*, 2006). De modo inverso, a cefaleia também pode ser uma fonte de stress, que pode levar à incapacidade funcional, causadora de ansiedade nas crianças e suas famílias. O papel dos factores psicológicos no desencadeamento das crises está evidenciado na literatura científica. Estudos mostraram a alta prevalência das seguintes condições em crianças e adolescentes com cefaleia: sintomas neurológicos, distúrbios do sono, alergias, problemas escolares, ambiente familiar desestruturado, fobia escolar, ansiedade, hiperactividade, depressão, ataques de pânico e síndromes periódicas.

Aliado a este facto, Guidetti *et al.* (1998) mostraram no seu estudo que a coexistência de problemas psicológicos e/ou comorbilidades psiquiátricas e cefaleia conferem um pior prognóstico (citado em Arruda & Guidetti, 2007).

A ansiedade e depressão têm sido comumente associados à EMI e menos à CTT. Num estudo recente, Antilla *et al.* (2004) demonstraram haver um maior grau de sintomas internalizantes e somáticos particularmente nas crianças com EMI. Problemas como a ansiedade, depressão e sintomas somáticos estão mais relacionados com a EMI do que com a CTT (Mazzone *et al.*, 2006).

Estudos que usaram critérios da American Psychiatric Association (APA) concluíram que as cefaleias são duas vezes mais frequentes em adolescentes deprimidos que nos não deprimidos. Inversamente, a cefaleia parece predispor crianças e adolescentes para a depressão (Powers *et al.*, 2006). Esta associação, embora demonstrada em alguns estudos, ainda não é clara e inequívoca. Se, por um lado, estudos populacionais em adultos jovens

mostraram haver uma relação entre a EMI e distúrbios psiquiátricos específicos – depressão Major, Perturbação da ansiedade e Perturbação de pânico –, por outro, estudos posteriores relevaram o facto de que aqueles estão mais relacionados com a gravidade e frequência das crises do que propriamente com o tipo de cefaleia (Arruda & Guidetti, 2007). Relativamente à ansiedade, a sua relação com a cefaleia permanece menos clara. Estudos apontam-na como factor precipitante que aumenta o risco de cefaleia e, de modo contrário, a clínica mostra que as cefaleias podem provocar ansiedade, sobretudo as de padrão recorrente ou crónico e com moderado grau de incapacidade funcional (Powers *et al.*, 2006). Tem-se procurado estabelecer um perfil de personalidade/temperamento em crianças que sofrem de cefaleia, e traços específicos como rigidez e inibição emocional foram relatados em Lanzi *et al.* (2001), como citado em Mazzone *et al.* (2006). Torna-se, assim, necessário proceder a uma avaliação psicológica nas crianças com cefaleias.

A avaliação psicológica deve ser realizada mediante testes psicométricos/escalas e a sua escolha deve ponderar factores como as características do caso tratado, preferências do clínico e ter em conta os critérios básicos de padronização, reprodutibilidade e validade dos resultados.

Existem diversas escalas que podem ser usadas neste âmbito, referindo-se as principais:

A ***Child Behaviour Checklist*** (CBCL) é a mais usada correntemente devido à facilidade de uso, não exigindo elevado grau de instrução, com abordagem extensa e geral em 113 questões, aplicadas aos pais e que demora cerca de 20 minutos a aplicar. São obtidos scores para o comportamento e problemas emocionais da criança. Um score > 70 indica comprometimento clínico.

A *Children's Depression Inventory* (CDI) é aplicada à criança e consiste em 27 itens pontuados de 0 a 2, sendo o 0 ausente, o 1 moderado e 2 grave, reflectindo a gravidade crescente dos sintomas. A pontuação total varia de 0 a 54 e um ponto de corte com valor de 19 indica o patamar discriminativo a partir do qual a criança está em risco de vir a ter depressão.

A *Multidimensional Anxiety Scale* (MASC) *for children* é composta por 39 itens e respondida pela criança. Inclui avaliação de sintomas físicos (tenso/cansado e somático/autonómico); “harm avoidance” (estratégias de coping ansiosas e perfeccionismo); ansiedade social (humilhação/rejeição e medo de performance em público) e ansiedade da separação.

O *Conner's Parent Rating Scale* (CPRS) foi revisto recentemente (CPRS-R:S) e integra 27 itens de formulação curta. Cada item compreende uma breve descrição de um potencial problema de comportamento que os pais pontuam de 1 a 4, correspondendo o 1 ao “de modo algum” e o 4 ao “muita probabilidade”

O *Emotionally, Activity, Sociability and Shyness Scale for Childhood* (EAS) é completado pela criança, pais e irmãos para pontuar 4 traços de temperamento: emotividade (a tendência para ficar facilmente aborrecido), actividade (a tendência a ficar cansado), sociabilidade (a tendência a preferir a companhia dos outros à solidão) e timidez (sentimento de desconforto e indaptação a situações novas ou sociais não-familiares) Pontuações elevadas representam maior probabilidade de problemas emocionais.

Além dos problemas psicológicos e comorbilidades psiquiátricas, há estudos que mostram haver associação entre cefaleia e perturbações do sono em crianças. O ressonar, as parassomnias, a sudorese durante o sono e sonolência diurna são mais comuns entre as crianças com EMI comparativamente às cefaleias não migranosas e às que não têm cefaleia (Isik *et al.*, 2007). Visto as crianças com EMI apresentarem prevalência elevada de perturbações do sono, deve efectuar-se sempre uma avaliação para a presença destes problemas. Não menos importante, é a avaliação integrada da qualidade de vida nas crianças com cefaleia. Recentemente, Davis *et al.* (2006) fizeram uma revisão das definições de qualidade de vida e dos questionários usados em crianças. Segundo este estudo, a medida de qualidade de vida deve pautar-se pelo bem-estar e não pelo estado da doença (citado em Arruda & Guidetti, 2007). As investigações nesta área são poucas. Powers *et al.* (2003), num estudo com crianças com EMI e CCD, apresentaram pontuações de qualidade de vida inferiores às do grupo sem cefaleia e verificaram que as pontuações de crianças e adolescentes com cefaleia assemelham-se às de crianças e adolescentes com artrite e cancro. O desempenho escolar e o funcionamento emocional, foram os aspectos com maior grau de comprometimento na avaliação.

Para uso em crianças existem instrumentos validados para avaliar a qualidade de vida: *Pediatric Quality of life Inventory TM (PedsQL)*; *Child Health Questionnaire for Children (CHQ)*; *Quality of life Headache-Youth questionnaire (QLH-Y)*; *Bath Adolescent Pain Questionnaire (BAPQ)* e *Pediatric Migraine Disability Score (PedMIDAS)*.

8. Aspectos do Tratamento Farmacológico das Cefaleias

8.1 Enxaqueca Migranosa

A população infanto-juvenil apresenta determinadas características que a diferenciam da população adulta, quer no diagnóstico, quer no tratamento.

A menor duração dos ataques da EMI pediátrica, aliada à alta taxa de resposta placebo, condiciona a escolha da terapêutica (Lewis *et al.*, 2005).

Na terapêutica de fase aguda, apenas os Anti-Inflamatórios não esteróides (AINE) - ibuprofeno e acetomifeno – têm demonstrado, em estudos randomizados, eficácia e segurança reprodutíveis. Por outro lado, há limitada informação no que concerne à terapêutica profiláctica, devendo os clínicos ponderar a decisão, contrapondo os benefícios e os riscos, na minoria dos pacientes que necessitarão de profilaxia.

Nos Parâmetros Práticos da Academia Americana de Neurologia (www.aan.org) encontram-se preconizados os objectivos do tratamento a longo prazo, a saber:

1. Redução da frequência da cefaleia, duração, severidade e incapacidade;
2. Diminuição do recurso a terapêuticas farmacológicas agudas ineficazes ou maltoleradas;
3. Melhoria na qualidade de vida;
4. Evicção do uso de farmacoterapia escalada nas crises agudas;
5. Educar e capacitar o paciente para a gestão da doença e aumento do auto-controlo;
6. Redução do stress e sintomas psicológicos relacionados com a cefaleia.

O cumprimento destes objectivos deve alicercar-se em três componentes essenciais, três etapas do tratamento: *estratégias comportamentais, terapêutica de fase aguda e terapêutica profiláctica.*

O primeiro passo visa determinar o grau de incapacidade conferido pela cefaleia: Tem faltado à escola? Qual a frequência do absentismo escolar? Há afectação das actividades extra-curriculares ou ao fim-de-semana ?.

Posteriormente deve estabelecer-se o padrão temporal: Qual a frequência das cefaleias? Qual a duração? Há alguma variação sazonal? Que quantidade de fármacos toma por semana para alívio?.

De modo a poder-se aceder com maior fiabilidade a estes dados, é imprescindível que todos os pacientes tenham o seu “Diário/Calendário das Cefaleias”, onde devem registar os dias em que ocorrem as crises; as características da dor; os factores desencadeantes; a medicação efectuada para a dor e resultados obtidos.

As estratégias relacionadas com o comportamento serão abordadas na secção 10 - Novas abordagens terapêuticas.

8.1.1 Terapêutica de fase aguda

O objectivo do tratamento sintomático é atenuar a dor nas crises moderadas ou intensas e aliviar os sintomas acompanhantes como as náuseas e vómitos.

Nesta fase, os fármacos devem ser administrados numa fase inicial, nos primeiros 20 a 30 minutos, de modo a abortar a crise. Apesar do uso de grande variedade de fármacos na prática comum, actualmente nenhum tem indicação pela FDA para uso em crianças.

Existem alguns princípios subjacentes à terapêutica aguda, nomeadamente a sua instituição precoce; o uso da dose adequada; a disponibilidade dos fármacos nos locais onde a crianças habitualmente tem as cefaleias e a evicção de abuso de medicação - uso não deve ultrapassar os 3 a 4 dias por mês.

A terapêutica de 1ª linha integra os analgésicos simples e os AINE, de entre os quais o Acetomifeno/Paracetamol e Ibuprofeno têm vindo a mostrar elevada eficácia e segurança no uso em crianças e adolescentes.

As doses correntemente usadas são 10 mg/Kg de Ibuprofeno e 10-15 mg/Kg de Paracetamol. Diversos estudos mostraram eficácia superior de ambos os fármacos no alívio da dor comparativamente ao placebo. No entanto, o Ibuprofeno mostrou eficácia superior às 2 horas e maior duração de acção. Nenhum dos dois apresentou efeitos colaterais significativos (Hämäläinen *et al.*, 1997; Lewis *et al.*, 2004).

Lewis *et al.* (2002) realizaram um estudo duplo-cego com Ibuprofeno na dose de 7.5 mg/Kg, em 84 crianças, obtendo alívio da cefaleia em 76% dos pacientes, sendo que estes eram todos do género masculino. A taxa de resposta ao placebo foi de 53% (citado em Pakalnis, 2007).

A classe dos agentes triptanos tem sido largamente estudada na população infanto-juvenil. Têm acção serotoninérgica, agonista, com demonstrada eficácia na modulação de todo o espectro de efeitos sistémicos na EMI, tal como a náusea e fotofobia, aliado ao efeito analgésico. Nenhum dos triptanos é actualmente recomendado pela FDA. Os mais estudados até à data são o Sumatriptano (Imigran®), o Rizatriptano (Maxalt®) e o Zolmitriptano (Zomig®), os mais antigos cronologicamente.

O Sumatriptano está disponível na formulação oral, subcutânea e nasal.

O Sumatriptano nasal spray tem demonstrado boa eficácia e segurança com poucos efeitos colaterais em adolescentes. O principal efeito colateral referido é o mau sabor.

Contudo, existe ainda pouca informação disponível relativamente ao uso em crianças mais novas (Pakalnis, 2007).

A dose eficaz varia entre 5 a 20 mg para o spray nasal.

As formulações subcutâneas e oral para o Sumatriptano têm apresentado resultados menos satisfatórios em estudos devendo-se, em grande parte, aos efeitos colaterais proeminentes na administração subcutânea e maior efeito placebo encontrado nas preparações orais, em adolescentes (Hämäläinen *et al.*, 1997).

O triptano Rizatriptano apresenta resultados variáveis, consoante os estudos. Estudos recentes mostraram respostas positivas em 72% dos pacientes tratados (dos 6 aos 17 anos de idade) com 5 mg de Rizatriptano nasal spray versus 39% com Placebo, na EMI moderada a grave (Ahonen *et al.*, 2006).

Relativamente ao Zolmitriptano, este apresenta resultados superiores com a administração nasal na dose de 5 mg, em adolescentes, quando comparado com a formulação oral nas doses de 2.5mg a 10 mg para o tratamento de crise única de EMI.

Em muitas crianças, a EMI acompanha-se de náuseas e vômitos tão incapacitantes quanto a dor. Sabe-se que a administração precoce dos analgésicos facilita o alívio das náuseas e vômitos. Os antieméticos são extremamente úteis em crianças e adolescentes com EMI aguda acompanhada de náuseas e vômitos. Existem nas formas oral, sublingual, parenteral e rectal, sendo a estase gástrica o principal factor limitante da eficácia dos fármacos orais, devendo ser tido em atenção este aspecto, na eficaz remissão dos sintomas.

Os antieméticos usados são a hidroxizina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida e ondansetron (Lewis, 2007). A metoclopramida e a proclorperazina podem ser usadas para o alívio dos sintomas, embora não existam estudos controlados acerca do seu uso em crianças (Arruda & Guidetti, 2007). O seu uso pode desencadear complicações neurológicas - reacções distónicas e extrapiramidais- que revertem com a interrupção da medicação.

8.1.2 Terapêutica profiláctica

O tratamento da EMI deve contemplar os seguintes objectivos (Lewis *et al.*, 2004): redução da frequência, intensidade, duração e grau de incapacidade devido às crises; redução da dependência de drogas pouco toleradas, ineficazes e nocivas; evicção de abuso de analgésicos; redução do stress ligado à cefaleia e sintomas psicológicos; educação da família e criança no sentido da auto-capacitação na gestão da doença e melhoria da qualidade de vida a nível global.

Actualmente, o único fármaco que se encontra aprovado oficialmente para o tratamento da enxaqueca em Pediatria é o Topiramato (Topamax®), não estando os demais antiepilépticos aprovados. O Propranolol (Inderal®), Divalproato de sódio (Diplexil®), Timolol e também o Topiramato, são escolhas comuns nos adultos. A decisão de instituir profilaxia baseia-se em múltiplos factores, maioritariamente de cariz clínico.

Inicialmente, devem ser excluídos quaisquer factores relacionados com o estilo de vida tais como o stress, privação de sono e factores dietéticos que estejam implicados no desencadear das crises. A correcção destes deve passar pela instituição de terapias cognitivo-comportamentais, que têm vindo a provar ser uma opção eficaz para os pacientes e famílias altamente motivados e cooperantes (Pakalnis, 2007).

Contudo, dever-se-á equacionar a profilaxia farmacológica nas seguintes situações (Arruda & Guidetti, 2007):

- 1- Número de crises frequente (> 4 crises/mês ou > 2 crises /semana) ;
- 2- Ineficácia, contra-indicação ou presença de efeitos colaterais graves de medicações utilizadas na fase aguda;
- 3- Uso abusivo de medicação analgésica na fase aguda;
- 4- Preferências do paciente;
- 5- Circunstâncias especiais (migrânea hemiplégica).

Estudos mostram que cerca de 30% das crianças e adolescentes vão necessitar desta abordagem mais agressiva para controlar as crises (Wasiewsky, 2001). Os estudos relativos ao uso de profilaxia farmacológica apresentam informação limitada no que concerne à EMI pediátrica. Há uma clara falta de ensaios controlados e randomizados nesta faixa etária. Recentemente, os estudos têm incidido sobre o uso de fármacos da classe dos antiepilépticos. Estudos mais antigos incidiram sobre as classes dos β -Bloqueadores (BB), antihistamínicos e antidepressivos tricíclicos (ADT) (Pakalnis, 2007). No entanto, a terapêutica profilática comumente usada compreende fármacos de todas estas classes e ainda dos Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), como se mostra na tabela 10.

TABELA 10. Principais fármacos utilizados na profilaxia da EMI em crianças e adolescentes

FÁRMACO	DOSE	EFEITOS COLATERAIS
Propranolol <i>Inderal</i> ®	1 mg/Kg/d	Fadiga, depressão, diminuição da tolerância ao exercício.
Flunarizina <i>Sibelium</i> ®	5 mg/Kg/d	Sedação, ganho de peso.
Topiramato <i>Topamax</i> ®	1-2 mg/Kg/d	Perda de peso, nefrolitíase.
Divalproato de sódio <i>Diplexil</i> ®	10-45 mg/Kg/d	Ganho de peso, hepatotoxicidade, teratogenicidade.
Amitriptilina <i>ADT</i> ®	1 mg/Kg/d	Sedação, ganho de peso, alterações cardíacas.
Zonisamida <i>Zonegran</i> ®	3-5 mg/Kg/d	Sedação, ganho de peso, alterações cardíacas.
Ciproheptadina <i>Periactin</i> ® *	4-12 mg/Kg/d	Sedação, ganho de peso.

Adaptado de Ann Pakalnis *in* Current Therapies in Childhood and Adolescent Migraine, J Child Neurol.2007. * Não se encontra comercializado em Portugal

O propranolol e outros BB têm mostrado resultados variáveis no uso profilático e em três estudos de ensaio duplo-cego, randomizado, não mostraram eficácia de modo consistente.

Apresentam efeitos colaterais não negligenciáveis como a diminuição da tolerância ao exercício físico, fadiga, náuseas, depressão, insónia, vertigens, hipotensão postural e exacerbação de sintomas da asma brônquica. Estão contra-indicados em pacientes com história de asma brônquica, Diabetes Mellitus e arritmias cardíacas.

Dois estudos recentes (a AAN Practice Parameter e a metanálise Cochrane) sugerem que o BCC Flunarizina é muito eficaz nesta faixa-etária, apresentando o maior grau de eficácia provado e com efeitos colaterais modestos (Pakalnis, 2007).

Actualmente, o uso de antiepilépticos como profiláticos tem vindo a crescer, sendo o Divalproato de Sódio e o Topiramato as principais escolhas dos clínicos.

Um estudo recente prospectivo de Caruso *et al.* (2000), mostrou elevado grau de eficácia do Divalproato com doses entre 10-30 mg/Kg/d. A hepatotoxicidade é o principal problema e requer rastreio analítico ao sangue com análises periódicas. O risco de defeitos do tubo neural e outros efeitos teratogénicos tornam o seu uso problemático nas raparigas. A eficácia do Topiramato foi testada em estudo retrospectivo nas doses diárias entre 0.7 a 2.2 mg/Kg/d e observaram-se reduções significativas na frequência e duração das crises, com baixa toxicidade. Como efeitos colaterais frequentes refere-se as parestesias, a perda de peso e os distúrbios cognitivos, quando administrado em doses anticonvulsivantes.

O ADT Amitriptilina é contra-indicado nas situações de anormalidades do ritmo cardíaco, nomeadamente intervalo Q-T longo. Um aspecto importante prende-se com o risco aumentado de suicídio documentado na população pediátrica, tal como foi demonstrado, em 2005, no estudo de Leslie *et al.* (citado em Pakalnis, 2007).

A Zonisamida, uma sulfonamida, foi estudada recentemente, em crianças com cefaleias refractárias ao tratamento e obteve resposta positiva em 8 dos 12 pacientes estudados na dose média de 5.8 mg/Kg/dia. A perda de peso e as alterações comportamentais foram os efeitos colaterais documentados.

A Ciproheptadina, antihistamínico, tem provado ser eficaz, embora apresente como efeitos colaterais o aumento de peso e sedação. Este facto pode ser particularmente problemático nas raparigas, cuja prevalência para a EMI é a mais elevada. No entanto, não se encontra comercializado em Portugal actualmente.

8.1.3 “Status migranoso”

Define-se como persistência dos sintomas de EMI por período superior a 72 horas (Lewis, 2007). Compreende uma crise de enxaqueca migranosa, altamente incapacitante e debilitante, intratável com terapêutica oral, sublingual ou subcutâneo e que requer intervenção médica urgente com administração de terapêutica por via parentérica.

O tratamento compreende 5 conceitos chave: hidratação, analgesia, fármacos anti-migranosos específicos, antieméticos e sedação.

É imperativo o uso de soluções que contenham glicose, devendo administrar-se um bólus de solução de soro fisiológico a 0.9% ou solução de Lactato de Ringer, seguido de perfusão de solução de dextrose a 5 ou 10%. A analgesia pode ser efectuada com agentes da classe dos triptanos e opióides, embora o uso destes últimos deva ser desencorajado devido às náuseas e potencial abuso e dependência associadas. Os agentes específicos compreendem os triptanos, Valproato ou Dihidroergotamina (DHE), nunca em uso simultâneo. As doses são de 0.06 mg/Kg (máximo 6 mg) para o sumatriptano subcutâneo e 20 mg/Kg em perfusão para o Valproato IV. As doses de DHE variam consoante a idade: 0.1mg dos 6-9 A; 0.2 mg dos 9-12 A e 0.3-0.5 mg dos 12-16 A. Deve ser administrado por via IV e associada a metoclopramida. Como sedativo dá-se preferência à Difenidramina, na dose de 25-50 mg IV, associado a antieméticos dopaminérgicos, para minimizar reacções distónicas. As benzodiazepinas também podem ser usadas.

8.2 Cefaleia do Tipo-Tensão

Existem apenas dois estudos publicados no que concerne o tratamento farmacológico de crianças e adolescentes com CTT (Lewis *et al.*, 2005).

A “pedra basilar” do tratamento deve incidir em medidas não-farmacológicas, como actividades de entretenimento (brincadeiras ao ar livre, jogos interactivos/de grupo) nas crianças com CTT de baixa intensidade e exercícios de relaxamento, *biofeedback* e terapia cognitivo-comportamental para a CTT frequente ou crónica.

Estudo comparando exercícios de relaxamento vs amitriptilina mostrou melhoria clínica dos sintomas em ambos os grupos, e outro estudo, semelhante, comparou a eficácia da terapêutica relaxante em casa com o uso do relaxante muscular clormezanona em adolescentes, concluindo que o primeiro obteve resultados significativamente superiores na redução das crises.

As terapias bio-comportamentais (exercícios de relaxamento e *biofeedback*) têm sido estudadas de modo aprofundado. Em 2 estudos de Fichtel *et al.*, de 2001 e 2004, comparou-se a terapia de relaxamento em adolescentes com EMI, EMI + CTT ou CTT, havendo sido demonstrado uma melhoria significativa dos sintomas nos pacientes com EMI mas não nos com CTT (citado em Lewis *et al.*, 2005).

Noutro estudo, de Andrasik *et al.* (2003), crianças com CTT episódica foram ensinadas técnicas de *coping* e relaxamento progressivo, tendo-se obtido resultados bastante satisfatórios com redução significativa e sustida nos dias de cefaleia, níveis de ansiedade e na escala de depressão como citado em Lewis *et al.*, 2005.

Uma metanálise recente mostrou evidências muito satisfatórias de que os tratamentos psicológicos, nomeadamente o relaxamento, *biofeedback* e terapia cognitivo-comportamental são eficazes na redução da intensidade e frequência das cefaleias recorrentes em crianças e adolescentes (Trautman *et al.*, 2006).

No entanto, o tratamento farmacológico pode ser necessário nos pacientes que não obtêm resposta com as terapêuticas abordadas, devendo nessa situação usar-se a Amitriptilina na dose de 10 mg/dia (Hershey *et al.*, 2000).

Nas crianças e adolescentes com CTT crônica devem ser avaliados cuidadosamente os aspectos psicológicos e comorbilidades associadas, pois apresentam maior propensão para depressão, ansiedade, distúrbios na aprendizagem e níveis aumentados de stress psicossocial (Arruda & Guidetti, 2007).

9. Efeito Placebo nas Crianças e Adolescentes

O termo placebo deriva do latim “irei melhorar” e não existe uma definição única.

Um placebo pode ser uma substância farmacologicamente destituída de princípio activo, inócua, como pode ser “qualquer efeito atribuído a um comprimido, poção ou procedimento, mas não às suas propriedades específicas “, como foi já dito por Wolf, em 1959 (citado em Arruda & Guidetti, 2007).

Parece não haver evidências que sustentem a existência de características da personalidade consistentes que predigam a resposta ao placebo.

Estudos controlados por placebo mostram-se necessários quando a população estudada apresenta altas taxas de reposta ao placebo, remissões espontâneas frequentes e as terapias existentes são apenas parcialmente eficazes. Estes critérios são comumente observados nas cefaleias.

Na população infanto-juvenil, o uso de placebo torna-se difícil, visto o normal desenvolvimento neurobiológico influenciar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção das drogas. Qualquer terapêutica medicamentosa instituída requer abordagem individualizada, após prévio reconhecimento de factores individuais (comorbilidades e medicações concomitantes), do desenvolvimento (farmacodinâmica e farmacocinética) e factores ambientais (dieta) (Arruda & Guidetti, 2007).

Num estudo que abordou a terapêutica preventiva na EMI, Wasiewski (2001), obtiveram efeito placebo estimado entre 40% a 50% e em Gawel *et al.* (2001), os triptanos mostraram maior efeito placebo em crianças e adolescentes do que em adultos, tendo-se obtido valores de 14% a 40% em crianças e entre 25% a 61% em adolescentes.

No entanto, a elevada comorbilidade psiquiátrica presente em portadores de cefaleias quer adultos, quer crianças, tem de ser tida em conta, devido ao maior número de resposta ao placebo em pacientes psiquiátricos (Rothner *et al.*, 2006).

O efeito do placebo não se deve unicamente à ideia de “ resposta por sugestão”, mas também actua induzindo alterações bioquímicas.

O estudo aprofundado das alterações a nível do SNC poderá aumentar os conhecimentos da fisiopatologia das cefaleias.

10. Novas Abordagens Terapêuticas não-farmacológicas

10.1 Terapia Cognitivo-Comportamental

Segundo Trautman *et al.* (2006), na metanálise acerca do tratamento psicológico das cefaleias recorrente, as duas abordagens mais utilizadas actualmente são o tratamento farmacológico e a psicoterapia.

A Terapia Cognitivo - Comportamental (TCC) baseia-se em metodologias das ciências do comportamento, ao nível da aprendizagem baseada no estímulo- resposta (E-R). As mudanças terapêuticas operadas advêm de alterações do modo disfuncional de pensamento, sendo que a medição do progresso é objectivada mediante os dados comportamentais. O objectivo principal é atenuar a sintomatologia através de técnicas de correcção das distorções cognitivas e mediante métodos mais equilibrados de avaliação das experiências (Arruda & Guidetti, 2007).

A dor é vista na TCC como resultante das componentes sensitiva, afectiva e comportamental. Deste modo, é essencial reeducar as crianças para a identificação de sinais de dor e das emoções e comportamentos que possam activar ou aumentar a dor. As principais técnicas usadas para esse efeito integram a retoma das actividades; o aumento do *coping*; a reestruturação cognitiva; os procedimentos de auto-controlo e as técnicas de relaxamento e *biofeedback*.

A retoma das actividades é praticada naquelas crianças com cefaleia crónica que demonstram sentimentos de enorme receio, impotência e insegurança, pois a crise pode instalar-se subitamente. Como consequência, os pais tendem a retirar a criança da escola e das actividades extra-escolares e evitam qualquer situação social, tendo uma atitude de sobreprotecção. O *coping* ensina a criança a lidar de forma melhor com o stress, capacitando-a para o enfrentar e minimizar as consequências negativas, mediante a

utilização dos seus próprios recursos internos: nível de criatividade, grau de paciência, grau de auto-confiança, entre outros.

Crianças com preocupações emocionais e comportamentais excessivas tendem a desenvolver com mais facilidade pensamentos negativos a seu respeito (Crick & Dodge, ?)

A reestruturação cognitiva visa a tomada de consciência pelo paciente de que essas concepções não são correctas e são improdutivas, tentando que a criança estabeleça a relação entre os pensamentos negativos e a experiência emocional vivenciada.

Os procedimentos de auto-controlo incluem componentes de auto-monitorização, auto-avaliação e auto-reforço, centrando-se na emoção, cognição e comportamento. Em virtude da sua interligação com as técnicas de reestruturação cognitiva, estas são aplicadas de modo integrado.

No que concerne às técnicas de relaxamento, fazem parte das estratégias de *coping* e são habilidades para ser usadas de modo consciente sempre que o paciente sinta necessidade, como o ensino da respiração diafragmática e o relaxamento muscular progressivo. Devem ser treinadas diariamente, em casa, de forma a prevenir as crises através da manutenção de níveis estáveis de tensão e ansiedade (Arruda & Guidetti, 2007).

O *biofeedback* integra um conjunto de técnicas e procedimentos baseados em sinais psicofisiológicos emitidos pelo organismo humano. Estes são apresentados ao organismo do paciente de maneira perceptível e compreensível, possibilitando o controlo voluntário. Actualmente os mecanismos de acção deste procedimento não são conhecidos (Schartwz & Andrasik, 2003) e pensa-se que se devam ao controlo voluntário do sistema nervoso simpático. Quando o relaxamento muscular não impede as crises ou mesmo quando se tomou a medicação, o *biofeedback* mostra-se útil no período agudo e a criança lida melhor com a dor.

Aliado às técnicas de TCC existem, ainda, medidas básicas que integram estratégias bio-comportamentais, comprovadamente eficazes em crianças e adolescentes que sofrem de EMI e que beneficiarão o curso da doença, incluindo uma boa higiene do sono, prática de exercício físico e alterações na dieta alimentar (Lewis, 2007) (Tabela 11).

Uma boa higiene do sono é fulcral nos pacientes com EMI frequente. Padrões caóticos de sono, ficar acordado até tarde durante a semana, dormir até tarde ao sábado e domingo e levantar cedo na segunda – feira para ir para a escola, cria as condições para desenvolver cefaleia às 2^{as} feiras de manhã.

É altamente recomendável implementar um programa de exercício físico regular em adolescentes com EMI frequente. Num estudo recente, Koseoglu *et al.* (2003) avaliou os efeitos do exercício aeróbico e níveis de endorfinas no plasma e concluiu haver efeitos benéficos em todos os parâmetros da cefaleia.

Relativamente às alterações nos hábitos alimentares, ainda existe alguma controvérsia. Em estudos na década de 80 e 90, já se associava a alimentação às cefaleias e entre 7% a 44% das crianças e adultos com EMI frequente, relataram que as suas cefaleias eram precipitadas por alimentos tais como o queijo, o chocolate e as frutas cítricas.

Actualmente, a abordagem mais razoável, em vez de eliminar à partida uma série de alimentos que se julga serem os causadores da cefaleia, deve-se incentivar o uso de um Diário no qual o paciente registe o que ingere e quando ocorrem as cefaleias, numa tentativa de determinar se existe efectivamente alguma associação temporal (Lewis, 2007).

Caso se detecte alguma associação, a atitude a tomar é evitar o alimento responsável.

Além de se ter em atenção o que se ingere, deve ser encorajada a prática de refeições regulares, não saltar refeições e a ingestão de grandes quantidades de líquidos.

De um modo geral, é recomendável na EMI frequente três refeições por dia e ingestão de grandes quantidades de água (Lewis, 2007).

TABELA 11. Programa de estratégias bio-comportamentais para crianças e adolescentes com EMI

1. Boa higiene do sono- Agenda regular do sono ;Evitar o excesso ou privação de sono
2. Exercício aeróbico regular (30 minutos/dia)
3. Refeições regulares;evitar saltar refeições
4. Evicção de cafeína
5. Alterações na dieta: evicção dos alimentos que causam a cefaleia
6. Identificação dos desencadeadores da EMI
7. Bio-comportamental
 - a) Biofeedback
 - Biofeedback electromiográfico
 - Electroencefalografia (EEG)
 - Resistência cutânea galvânica
 - b) Terapia de relaxamento
 - Relaxamento muscular progressivo
 - Meditação – relaxamento passivo e auto-hipnose
 - c) Terapia cognitiva/gestão do stress
 - Controlo cognitivo
8. Alternativas complementares
 - Ervas – Feverfew (*Tanacetum parthenium*), Gingko, raiz de Valeriana
 - Minerais e Vitaminas- Magnésio e vitamina B2
 - Acupuntura- Terapia aromática

Traduzido a partir de Lewis, D.W. 2007,'*Headaches in Children and Adolescents*',Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care., Jul; 37(6):207-46. Review.

Relativamente à cafeína, a sua associação à EMI já foi estabelecida nos estudos de James (1998) e Mannix *et al.* (1997). A cafeína pode alterar os hábitos de sono ou agravar o estado de humor, ambos implicados na exacerbação de cefaleias. Adicionalmente, a “ressaca” da cafeína, que se inicia 1 a 2 dias após a cessação de uso regular, pode durar até uma semana, como mostrou Dusseldorp & Katan (1990) num estudo randomizado e duplo-cego.

10.2 Acupuntura

A partir de estudos em adultos, a acupuntura é reconhecida como a intervenção não-farmacológica mais usada no mundo inteiro com o intuito de prevenir ou tratar as crises de EMI ou CTT (Linde *et al.*, 2005; Melchart *et al.*, 2005;Linde *et al.* 2007). Há, contudo, unicamente um estudo em crianças que preenche os critérios de ensaio clínico controlado e

randomizado. Neste, Pintov *et al.* (1997) estudaram 22 pacientes entre os 7 e os 15 anos com EMI que foram sujeitos a acupuntura verdadeira e superficial (denominada como placebo). Os resultados obtidos mostraram inequivocamente que a acupuntura verdadeira claramente reduziu a frequência e a intensidade das crises. Não se observou quaisquer alterações no grupo placebo.

Recentemente, na Alemanha, em Hamburgo, foi levado a cabo um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, com controlo-placebo, em que se investigou a eficácia da acupuntura-Laser versus tratamento com Laser- placebo em crianças com cefaleia (Gottshling *et al.*, 2007). A amostra consistiu em 43 crianças com idade média de 12.3 ± 2.6 anos, sendo que 22 tinham o diagnóstico prévio de EMI e 21 de CTT. Os pacientes foram randomizados para receber um curso de 4 tratamentos durante um período de 4 semanas com tratamento com Laser activo ou com Laser placebo. O tratamento foi altamente individualizado baseando-se nos critérios da Medicina Tradicional Chinesa (MTC). Os critérios de inclusão usados foram a idade ≤ 17 anos, localização unilateral ou bilateral da cefaleia, EMI com ou sem Aura com frequência de 2-8 crises/mês ou CTT pelo menos 8 dias/mês, de acordo com os critérios da IHS e presentes, no mínimo, durante 12 meses. Como critérios de exclusão refere-se o diagnóstico de outra cefaleia que não a EMI ou CTT, uso de tratamento profiláctico com fármacos ou de analgésicos mais de 10 dias /mês, distúrbios orgânicos ou mentais relevantes, antecedentes de convulsões excepto convulsões febris. Caso ocorressem crises durante a fase do estudo, era permitido o uso de medicação SOS. Todos receberam no início do estudo um Diário de Cefaleias onde lhes foi pedido que registassem os dias por mês com cefaleia, duração da cefaleia por dia, intensidade da cefaleia segundo uma EAV, o tipo e dose de medicação SOS durante o estudo e eventuais efeitos adversos. O tratamento consistiu numa combinação de

acupuntura corporal tradicional chinesa com auriculoterapia. O acupunturista decidia sobre a aplicação uni ou bilateral do laser.

Os pacientes foram tratados com dispositivos de laser classe 3B com 30 mW, comprimento de onda de 830 nm, onda contínua, densidade de 3.8 W/cm² e 1 mm de diâmetro de feixe de laser. Relativamente aos resultados, foram subdivididos em resultados primários- diferença no número de dias de cefaleia entre o grupo placebo e do laser activo- e resultados secundários- alteração na duração e intensidade da cefaleia nas diferentes fases do tempo comparando com a “baseline” e em comparação com o laser activo versus laser placebo para os mesmos parâmetros. Os resultados primários mostraram uma redução significativa na frequência das cefaleias comparando com a “baseline” no grupo sujeito a tratamento com o laser activo. Desde a “baseline” até às semanas 5-8 de tratamento, o número de dias diminuiu de 7.0 dias no grupo do laser activo comparativamente a 1.2 dias no grupo laser placebo, perfazendo uma diferença de 5.4 dias entre ambos os grupos. A frequência das cefaleias voltou à “baseline” entre as semanas 9-12 no grupo placebo, enquanto que no grupo laser activo a frequência se manteve baixa até ao fim do estudo.

Nos resultados secundários obteve-se uma diminuição também significativa no número de horas mensais de cefaleia no grupo laser activo comparando com a “baseline”.

Surpreendentemente não se observou qualquer alteração significativa no que concerne a duração diária de cefaleia no total de dias de cefaleia. Constatou-se um leve benefício no grupo placebo, cujo efeito desapareceu após 8 semanas, enquanto que o efeito benéfico para o grupo laser activo se manteve até ao fim. De igual modo se observou uma redução na intensidade da cefaleia no grupo com tratamento activo. No entanto, neste parâmetro, houve um efeito benéfico significativo no grupo placebo nas semanas 1-4 e 13-16 desde a “baseline”. Durante o período em que decorreu o estudo não se registaram quaisquer efeitos adversos do tratamento.

11. Prognóstico das Crianças com Cefaleia

As cefaleias primárias, sobretudo a enxaqueca migranosa e a cefaleia do tipo- tensão nas formas episódica/frequente e crónica apresentam um enorme impacto a nível individual, bem como grande repercussão familiar e social, devido às elevadas taxas de prevalência e incapacidade concomitante (Arruda & Guidetti, 2007). As cefaleias são a terceira causa de doença de absentismo escolar entre a maioria das crianças (Brna *et al.*, 2005).

Estudos transversais, e em menor número longitudinais, têm mostrado um aumento gradual das cefaleias na população infanto-juvenil. No entanto, faz-se referência, na literatura científica, da necessidade de mais estudos longitudinais para adequado conhecimento da evolução natural das cefaleias primárias, nomeadamente da EMI (Arruda & Guidetti, 2007).

Num estudo longitudinal, Laurell *et al.* (2005) seguiram 122 crianças com idades compreendidas entre os 7 e os 15 anos durante um período de três anos, tendo sido concluído que o género feminino e as crianças com episódios frequentes de cefaleia apresentam pior prognóstico.

Hernandez-Latorre *et al.* (2000) seguiram 181 crianças com EMI, num estudo longitudinal, durante 10 anos. Foi demonstrado que em 88% dos pacientes a evolução clínica foi favorável, havendo uma pior evolução nas crianças com início de crises mais precoce.

Em outros estudos longitudinais, de Guidetti & Galli 1998, Mazzotta *et al.* 1999 e Kienbacher *et al.* 2006, em que foram seguidas crianças e adolescentes com CTT e EMI, mostrou-se que na última há uma tendência menor para a remissão comparativamente com a CTT (citado em Arruda & Guidetti, 2007). Contudo, em seguimento posterior desses pacientes com o diagnóstico de CTT, alguns desenvolvem quadros de EMI e vice-versa.

Apesar dos resultados a curto-prazo mostrarem um curso favorável para a maioria das crianças, existem muito poucos estudos a longo-prazo que o reportem.

Neste âmbito, foi levado a cabo um estudo longitudinal, prospectivo, num “follow-up” de 20 anos. Nesse estudo, publicado em 2005, Brna *et al.* propuseram-se avaliar o prognóstico de uma coorte de crianças canadianas com cefaleia diagnosticada em 1983, segundo os critérios de Pinsky (Pinsky, 1976), durante um intervalo de 20 anos. Dez anos depois, em 1993, foram usados os critérios da ICHD-I e em 2003 os critérios revistos da Sociedade Internacional de Cefaleia. Como método, usou-se uma entrevista-protocolo standard. O tipo de cefaleia, a localização, as características associadas e os factores agravantes e de alívio foram codificados na altura do diagnóstico e aos 10 e 20 anos de seguimento durante o estudo. A intensidade/gravidade da cefaleia era classificada de acordo com os relatos do paciente acerca do grau de afectação das actividades da vida diária.

Em 1983, 25% dos pacientes tinham CTT, 62% EMI sem aura, 8% EMI com aura e 5% tinham EMI e CTT.

Os resultados mostraram, aos 20 anos de seguimento, que 27% do total de pacientes entrou em remissão para a cefaleia, 33% tinham CTT, 17% tinham EMI e 23% tinham EMI e CTT. A apresentação de mais do que um tipo de cefaleia foi mais prevalente em 2003 do que na altura do diagnóstico ou aos 10 anos de seguimento e o tipo de cefaleia foi variando ao longo do tempo.

Classificando os pacientes de acordo com o tipo de cefaleia, aqueles com CTT apenas foram os que apresentaram maior propensão a entrarem em remissão aos 10 ou 20 anos de seguimento (47% e 53 % respectivamente); enquanto que apenas 7 pacientes (19%) com EMI sem aura na altura do diagnóstico entraram em remissão aos 10 e 20 anos de seguimento. Dezanove pacientes (46%) inicialmente com EMI sem aura continuaram a

Junho de 2008

apresentar EMI sem aura aos 10 anos, e 7 pacientes (19%) apresentaram EMI sem aura exclusivamente aos 20 anos de seguimento.

O diagnóstico inicial de cefaleia não foi um predictor útil do tipo de cefaleia no seguimento efectuado ao longo do estudo. Deste modo, dos 45 pacientes com diagnóstico inicial de EMI, 11 (24%) tinham CTT exclusiva aos 10 anos e 14 (3%) aos 20 anos. Contudo, apenas 1 paciente (7%) com diagnóstico inicial de CTT, viu o seu diagnóstico alterado para EMI aos 20 anos de seguimento.

Considerando o grau de intensidade da cefaleia no início do estudo, em 1983, este era leve em 33% dos pacientes e moderado a grave em 67%. Entre os pacientes com cefaleia de intensidade leve 45% entraram em remissão aos 20 anos de seguimento, contra apenas 18% de remissão nos pacientes com intensidade inicial de moderada a grave.

Relativamente aos factores precipitantes comumente referidos em 2003 pelos pacientes, estes foram o stress (32%), privação de sono (13%), luz intensa (13%) e alimentos específicos (10%). Os sintomas associados foram mais comuns entre os pacientes com EMI e CTT simultaneamente.

12. Conclusões e Perspectivas Futuras

A cefaleia constitui um dos principais motivos de referenciação de crianças e adolescentes em Neurologia Pediátrica. É, ainda, a terceira dor mais referida nesta população, a seguir às dores abdominais e musculoesqueléticas. A preocupação e ansiedade manifestadas pelos progenitores é um factor tão importante e a ser considerado em todo o processo, estimando-se que cerca de 70% dos pais estão cientes das cefaleias dos filhos. A prevalência da cefaleia varia, no geral, entre 37% a 57% aos 7 anos de idade, elevando-se gradualmente, chegando a atingir 82% por volta dos 15 anos. Os estudos apontam para diferenças de género na prevalência, sendo os rapazes os principais afectados até à altura da puberdade, invertendo-se o padrão após o início desta. As cefaleias compreendem dois grandes grupos: Primárias e Secundárias. Do primeiro grupo fazem parte a Enxaqueca Migranosa (EMi), a Cefaleia do Tipo-tensão (CTT) e a cefaleia em salvas. No entanto, a maioria das cefaleias são benignas e as causas secundárias, potencialmente graves, constituem menos de 1% dos casos. A EMi é a principal cefaleia crónica infanto-juvenil, embora a CTT apresente taxas de incidência e prevalência superiores, constituindo a cefaleia primária mais comum. Entre os 7 e os 15 anos a prevalência da EMi situa-se entre os 4% e 11% em ambos os sexos e na adolescência varia entre 3,3% a 17% nas raparigas e entre 2,7% a 12,2% nos rapazes. A prevalência da CTT está estimada entre 11% a 72,8%. O subtipo EMi sem aura é o mais frequente, sendo a CTT episódica ou frequente a CTT mais prevalente.

A avaliação da criança alicerça-se na história clínica completa com anamnese e exame objectivo que inclua uma avaliação física geral, medição do perímetro cefálico e exame neurológico. A colheita da anamnese reveste-se de particular dificuldade nas crianças mais pequenas, por inerência da falta de aptidões de comunicação. Torna-se, pois, essencial uma

estreita cooperação entre pais e médico. Rothner propôs um questionário com 15 perguntas-chave, simples e de fácil aplicabilidade em crianças. A avaliação/descrição da cefaleia deve compreender o padrão temporal, frequência, duração, localização, qualidade, sintomas associados, desencadeantes, factores de alívio e agravamento e ainda antecedentes pessoais e familiares. Dos 5 padrões temporais, as cefaleias agudas de instalação abrupta e de evolução contínua e progressiva obrigam a investigação complementar.

As características clínicas da EMI e CTT variam consoante a idade e género. Aspectos socioeconómicos como ser filho primogénito, história familiar materna de cefaleia e baixo-estrato socio-económico têm sido estudados e demonstradas as suas implicações e forte associação com a cefaleia. Todos os factores relacionados com a Escola mostraram, em estudos, serem factores preditivos significativos de desenvolvimento de cefaleia. Foi, ainda, demonstrada, a associação entre a frequência dos episódios de cefaleia e outros problemas dolorosos como dor abdominal e lombar, repercutindo-se na síndrome denominada pelos autores de língua inglesa de “pain proneness” (tendência para a dor, em tradução livre). Sabe-se, hoje, que EMI é uma entidade multifactorial e estudos recentes mostram que familiares em 1º grau de pacientes com EMI sem aura têm um risco aumentado de 1,9 de vir a apresentar cefaleia contra um risco aumentado de 4 na EMI com aura. A fisiopatologia subjacente à EMI compreende um córtex cerebral hiperexcitável, sobretudo no lobo occipital com alterações no funcionamento dos canais iónicos, em particular nos de cálcio, traduzindo-se em disfunções no metabolismo energético neuronal e baixos níveis de Mg^{2+} . Relativamente à fisiopatologia da CTT, esta ainda não é conhecida e as teorias existentes apontam no sentido de esta fazer parte do mesmo espectro da EMI, num *continuum*. A revisão dos critérios da ICHD-II, em 2004, veio aumentar a sensibilidade dos critérios diagnósticos da EMI e CTT, embora permaneça

consideravelmente baixa, opondo-se a uma alta especificidade. O diagnóstico da EMI baseia-se na clínica e deve considerar a MHF e a Migrânea Hemiplégica Esporádica como principais diagnósticos diferenciais. Os Vômitos cíclicos e a Migrânea abdominal, precursores da EMI e recentemente incluídos na ICHD-II, revestem-se de particular interesse pela similitude clínica. O diagnóstico de CTT, também clínico, apresenta subdivisões mediante a ausência ou presença de hiperestesia do pericrânio. Em ambas, existem sinais de alerta aos quais o médico deve estar atento. Neste âmbito, a ACR emitiu em 2007 critérios para realização de estudo imagiológico em crianças com cefaleia, a fim de auxiliar na exclusão de causas de cefaleia secundária.

O papel de factores psicológicos e psiquiátricos encontra-se descrito na literatura científica, com altas prevalências das seguintes situações na população infanto-juvenil com cefaleia: distúrbios do sono, problemas escolares, fobia escolar, ambiente familiar desestruturado, ansiedade, depressão, hiperactividade, ataques de pânico e síndromes periódicas.

Os objectivos do tratamento farmacológico da EMI foram já preconizados pela AAN e integram estratégias comportamentais, terapêutica de fase aguda e profiláctica. Actualmente nenhum fármaco se encontra aprovado pela FDA para uso em crianças. O tratamento da CTT é substancialmente diferente, incidindo em medidas não-farmacológicas de eficácia largamente reconhecida como a TCC, o biofeedback e exercícios de relaxamento. O efeito placebo entre crianças estima-se ser entre 40% a 50% e é maior entre pacientes com distúrbios psiquiátricos. O papel da acupuntura foi recentemente estudado, com resultados bastante promissores na redução e intensidade da cefaleia.

Em termos prognósticos, a EMI e a CTT nas formas episódica/frequente e crónica são as que apresentam maior impacto a nível individual, com taxas elevadas de prevalência e incapacidade, repercutindo-se a nível familiar e social. Importa salientar que as cefaleias são a terceira causa de doença responsável pelo absentismo escolar entre a maioria das

crianças. Apesar de subsistir ainda algum grau de desconhecimento relativamente à evolução natural das cefaleias primárias, sobretudo na EMI, os estudos longitudinais têm demonstrado que em mais de 50% dos casos a evolução clínica é favorável havendo, no entanto, pior evolução naquelas crianças com início de crises mais precoce. Contudo, a EMI apresenta menor tendência para a remissão comparativamente com a a CTT. O desenvolvimento de CTT em pacientes com diagnóstico prévio de EMI ou vice-versa tem sido demonstrado em estudos prospectivos com follow-up de 10 e 20 anos.

Os estudos das bases genéticas são a pedra basilar que permitirá aprofundar os conhecimentos na área das cefaleias na população infanto-juvenil, descobrir fármacos específicos e criar testes diagnósticos específicos para os seus eventuais subtipos.

Assim sendo, num futuro próximo, com a evolução do conhecimento acerca da história natural da cefaleia e seus determinantes prognósticos será possível identificar, de forma mais segura, as crianças em risco de desenvolverem cefaleias crónicas, e avaliar a necessidade de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abu-Arefeh, I., Russel, G. 1994, 'Prevalence of headache and migraine in school children', BMJ; 309 (6957):765-769.

Ahonen, K., Hamalainen, M.L., et al. 2006, 'A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children', Neurology; 67:2005-2014.

Akyol, A., Kiylioglu, N., Aydin, I., Erturk, A., Kaya, E., Telli, E., Akyildiz, U. 2007, 'Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region', Cephalalgia, Jul; 27(7):781-7.

Anttila, P., Metsahonkala, L., Silanpaa, M. 2006, 'Long-term Trends in the Incidence of Headache in Finnish Schoolchildren', Pediatrics; 117:1197-1201.

Anttila, P., Sourander, A., Metsähonkala, L., Aromaa, M., Helenius, H., Sillanpää, M. 2004, 'Psychiatric Symptoms in Children With Primary Headache', J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, Apr; 43(4):412-9.

Aromaa, M., Sillanpää, M., Rautava, P., Helenius, H. 1998, 'Childhood headache at School entry', Neurol; 50:1729-36.

Arruda, M.A. & Guidetti, V. (eds) 2007, *Cefaleias na Infância e Adolescência*, 1ª ed., Instituto Glia SP, Ribeirão Preto.

Barea, L.M. & Forcelini, C.M. (eds) 2002, *A epidemiologia das cefaleias primárias*, In: Speciali JG, Silva WF. Cefaleias. São Paulo: Lemos p. 51-74.

Brna, P., Dooley, J., Gordon, K., Dewan, T. 2005,' The prognosis of childhood headache: a 20-year follow-up', Arch Pediatr Adolesc Med., Dec; 159(12):1157-60.

Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B.J., Bajwa, Z.H.2000,' An association Between migraine and cutaneous allodynia', Ann Neurol ; 47:614-624.

Caruso, J.M., Brown, W.D., Exil, G., Gascon, G.G. 2000,'The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine', Headache; 40(8):672-6.

Crick,N.,Dodge,K.?A review and reformulation of social information-processing mechanisms in children's social adjustment', Psychological Bulletin,115: 74-101.

Cvengros, J.A., Harper, D., Shevell, M. 2007,'Pediatric headache: An Examination of Process Variables in Treatment ', J Child Neurol., Oct;22(10):1172-81.

D'Amico, D., Leone, M., Macciardi, F., Valentini, S., Bussone, G.1991,'Genetic transmission of migraine without aura: a study of 68 families',Ital J Neurol Sci;12:581-584.

Dusseldorp, M., Katan, M.1990,' Headache caused by caffeinewithdrawal among moderate caffè drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: a 12 week double-blind trial', BMJ; 300:1558-9.

Gawel.M.J., Worthington, I.,Maggiano,A.2001,'A systematic review of the use of triptans in acute migraine',Can J Neurol Sci;28(1):30-41.

Gervil, M.,Ulrich, V., Kryvik, K.O. et al.1999,' Migraine without aura: a population-based twin study', Ann Neurol;46:606-611.

Gottschling, S., Meyer, S., Gribova, I., Distler, L., Berrang, J., Gortner, L., Graf, N., Shamdeen, M.G. 2007, 'Laser acupuncture in children with headache: A double-blind, randomized, bicenter, placebo-controlled trial', *Pain.*, Nov 15; [Epub ahead of print].

Groholt, E.K., Stigum, H., Nordhagen, R., Kohler, L. 2003, 'Recurrent pain in children, socio-economic factors and accumulation in families', *Eur J Epidemiol*; 8: 965–75.

Hämäläinen, M.L., Hoppu, K., Velkeila, E., et al. 1997, 'Ibuprofen or Acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study', *Neurology*; 53: 1468-1473.

Hernandez-Latorre, M.A., Roig, M. 2000, 'Natural history of migraine in childhood', *Cephalalgia*; 20(6): 573-579.

Hershey, A.D., Powers, S.W., Benti, A.L., Degrauw, T.J. 2000, 'Effectiveness of Amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches', *Headache*; 40: 539-49.

Isik, U., Ersu, R.H., Ay, P., Save, D., Arman, A.R., Karakoc, F., Dagli, E. 2007, 'Prevalence of Headache and its Association With Sleep Disorders in Children', *Pediatr Neurol.*, Mar; 36(3): 146-51.

James, J.E. 1998, 'Acute and chronic effects of caffeine on performance, mood, headache, and sleep', *Neuropsychobiology*; 38: 32-41.

Koseoglu, E., Akboyraz, A., Soyuer, A., Ersoy, A.O. 2003, 'Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura', *Cephalalgia*; 23(10): 972-6.

Kristjansdottir, G.1997,' Prevalence of pain combinations and overall pain: a study of headache, stomach pain and back pain among school-children', Scand J Soc Med.; 25:58–63.

Kröner-Herwig, B.,Heinrich, M., Morris, L. 2007,'Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study', Cephalalgia, Jun; 27(6):519-27.

Kröner-Herwig, B., Morris, L., Heinrich, M. 2007,'Biopsychosocial Correlates of Headache: What Predicts Pediatric Headache Occurrence?',Headache, Nov;27.

Laurell, K., Larsson, B., Eeg-Olofsson, O. 2005,'Headache in schoolchildren: Association with other pain, family history and psychosocial factors', Pain, Dec 15; 119(1-3):150-8. Epub 2005 Nov 17.

Lewis, D., Ashwal,S., et al.2004,'Practice parameter:pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents.Report of the American Academy of Neurology Quality of Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society,Neurology;63:2215-2224.

Lewis, D.W. 2007,'Headaches in Children and Adolescents', Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, Jul; 37(6):207-46. Review.

Lewis, D.W., Gozzo, Y.F., Avner, M.T.2005,'The "other" Primary Headaches in Children and Adolescents', Pediatr Neurol., Nov;33(5):303-13. Review.

Linde, K., Streng, A., Jurgens, S., Hoppe, A., Brinkhaus, B., Witt, C. et al. 2005,'Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial' ,JAMA; 293:2118–25.

Linde, K., Witt, C.M., Streng, A., Weidenhammer, W., Wagenpfeil, S., Brinkhaus, B., et al. 2007, 'The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain', *Pain*; 128:264–71.

Mannix, L.K., Frame, J.R., Soloman, G.D. 1997, 'Alcohol, smoking and caffeine use among headache patients', *Headache*; 37:572-6.

Mazzone, L., Vitiello, B., Incorpora, G., Mazzone, D. 2006, 'Behavioural and temperamental characteristics of children and adolescents suffering from primary headache', *Cephalalgia*, Feb; 26(2):194-201.

Melchart, D., Streng, A., Hoppe, A., Brinkhaus, B., Witt, C., Wagenpfeil, S., et al. 2005, 'Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial', *BMJ*; 331:376–82.

Messinger, H., Spierings, E., Vincent, A., Lebbink, J. 1991, 'Headache and family history', *Cephalalgia*; 11:13-8.

Moore, A.J., Shevell, M. 2004, 'Chronic Daily Headaches in Pediatric Neurology Practice', *J Child Neurol.*, Dec; 19(12):925-9.

Ostergaard, S., Russel, M.B., Bendtsen, L. 1997, 'Comparison of first degree relatives and spouses of people with Chronic Tension Headache', *BMJ*; 314:1092-1093.

Ozge, A., Buğdayci, R., Saşmaz, T., Kaleağasi, H., Kurt, O., Karakelle, A., Siva, A. 2007, 'The linear trend of headache prevalence and some headache features in school children', *Agri.*, Apr; 19(2):20-32.

Pakalnis, A.2007,'Current Therapies in Childhood and Adolescent Migraine', J Child Neurol., Nov;22(11):1288-92.

Petersen, S., Bergstrom, E., Brulin, C.2003,' High prevalence of tiredness and pain in young schoolchildren', Scand J Public Health;31: 367–74.

Pintov, S., Lahat, E., Alstein, M., Vogel, Z., Barg, J.1997,' Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine', *Pediatr Neurol* ; 17:129–33.

Powers, S.W., Gilman, D.K., Hershey, A.D.2006,'Headache and Psychological Functioning in Children and Adolescents', *Headache*, Oct;46(9):1404-15. Review.

Powers,S.W., et al.2003,' Quality of Life in Childhood Migraines:Clinical Impact and Comparision to Other Chronic Illness',*Pediatrics*;112(1):1-5.

Prensky, A.L. 1976,' Migraine and migrainous variants in pediatric patients', *Pediatr Clin North Am.*; 23:461-471.

Rothner,A.,Wasiewsky,W.,Winner,P.,Lewis,D.,Stankowsky,J.2006,'Zomitriptan oral tablet in migraine treatment:High placebo responses in Adolescents',*Headache*;46:101-109.

Rothner, A.D.2001,' Headaches in children and adolescents: update 2001', *Semin Pediatric Neurol*; 8(1):2-6.

Ruangsawan, S., Sriudomkajorn, S.2007,' 375 Childhood Primary Headache: Clinical Features, the Agreement between Clinical Diagnosis and Diagnoses Using the International Classification of Headache Disorders in Thai Children', J Med Assoc Thai.,Jul;90(7):1309-16.

Russel, M.B., Levi, N.2006,' Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins', Eur J Epidemiol ;21(2):153-160.

Russel, M.B.,Salte-Benth, J., Levi, N.2006,' Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population based study of 11 199 twins pairs', J Headache Pain; 7:119-126.

Russel,M.B.,Ostergaard,S.,Bendtsen,L.,Olesen,J.1999,'Familial occurrence of chronic tension-type headache',Cephalalgia;19:110-207.

Sasmaz, T., Bugdayci, R., Ozge A., Karakelle, A., Kurt, O., Kalegasi, H.2004,'Are parents aware of their schoolchildren's headaches?',Eur J Public Health.,Dec;14(4):366-8.

Schawartz,M.S.,Andrasik,F.2003,'Biofeedback:A practioner's guide',New York,Guildford Press.

Sillanpää M., Piekkala,P.,Kero,P.1991,'Prevalence of Headache at preschool age in an unselected child population',Cephalalgia;11:239-242.

Strain, J.D. 2007,'ACR Appropriateness Criteria on headache-child',J Am Coll Radiol., Jan;4(1):18-23. Review.

The Childhood Brain Tumor Consortium. The epidemiology of headache among children with brain tumors. J Neurooncol 1991;10:31-46.

Trautmann, E., Lackschewitz, H., Kröner-Herwig, B. 2006, 'Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents-a meta-analysis', *Cephalalgia*, Dec;26(12):1411-26.

Virtanen, R., Aromaa, M., Rautava, P., Metsähonkala, L., Anttila, P., Helenius, H., Sillanpää, M. 2002, 'Changes in headache prevalence between pre-school and pre-pubertal ages', *Cephalalgia*, Apr; 22(3):179-85.

Wasiewsky, W.W. 2001, 'Preventive therapy in pediatric migraine', *J Child Neurol*;16:71-78.

Weiller, C., May, A., Limmroth, V. et al. 1995, 'Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks', *Nature Med*; 1: 658-660.

Welch, K.M.A., Nagesh, V., Aurora, S.K., Gelman, N. 2001, 'Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness?' *Headache*; 41:629-637.

Wober-Bingol, C., Wober, C., Karwautz, A., Auterith, A., Serim, M., Zebenholzer, K., Aydinok, K., Kienbacher, C., Wanner, C., Wessely, P. 2004, 'Clinical features of migraine: a cross sectional study in patients age three to sixty-nine', *Cephalalgia*; 24:12-17.